

N° D'ORDRE

91

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

VASILE TH. CERCHEZ

Diplômé de l'École Nationale Supérieure du Pétrole et des
Combustibles Liquides de Strasbourg

1^{re} THESE. — RECHERCHES SUR L'ETHER AMINOMALONIQUE
ET QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS.

2^e THESE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 4 Juillet 1929 devant la Commission d'Examen

MM. V. GRIGNARD
J. THOVERT
R. LOCQUIN.

LYON
IMPRIMERIE CH. ROCHE

13, Rue de la Bombarde, 13

1929

N° D'ORDRE

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

VASILE TH. CERCHEZ

Diplômé de l'École Nationale Supérieure du Pétrole et des
Combustibles Liquides de Strasbourg

1^{re} THESE. — RECHERCHES SUR L'ÉTHER AMINOMALONIQUE
ET QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS.

2^e THESE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le Juin 1929 devant la Commission d'Examen.

MM. V. GRIGNARD
J. THOVERT
R. LOCQUIN.

LYON
IMPRIMERIE CH. ROCHE

13, Rue de la Bombarde, 13

—
1929

UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. DEPÉRET, O. ✱, ☉ I., ☒, Membre de l'Institut.

Assesseur

M. KÖHLER, O. ✱, ☉ I., ☒, Correspondant de l'Institut.

Professeurs honoraires

MM. VESSIOT, O. ✱, ☉ I.
GÉRARD, O. ✱, ☉ I., ☒ C.; RIGOLLOT, ✱, ☉ I.;
VAUTIER, ☉ I.; LE VAVASSEUR, ✱, ☉ I.;
OFFRET, ✱, ☉ I., ☒.

Professeurs titulaires

MM. DEPÉRET, O ✱, ☉ I, ☒, Membre de l'Institut, *Géologie*.
KÖHLER, O ✱, ☉ I., ☒, Correspondant de l'Institut, *Zoologie*.
DULAC, ✱, ☉ I., *Calcul différentiel et intégral*.
MASCART, ✱, ☉ I., ☒, *Astronomie physique*.
GRIGNARD, O ✱, ☉ I., K. P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale*.
SIRE, ☉ I., *Mécanique rationnelle et appliquée*.
MEUNIER, ✱, ☉ I., ☒, *Chimie industrielle*.
COUTURIER, ☉ I, ☒, *Chimie agricole*.
BEAUVERIE, ✱, ☉ I., ☒, *Botanique*.
THOVERT, ✱, ☉ I., ☒, *Physique*.
CARDOT, ☉, *Physiologie générale et comparée*.
VANÉY, ✱, ☉ I., ☒, *Zoologie*.
LONGCHAMBON, ✱, ☉, *Minéralogie théorique et appliquée*.

Professeurs titulaires (sans chaire)

MM. LOCQUIN, ✱, ☉ I., *Chimie générale*.
JOB, ☉ I., *Chimie physique*.
DOUIN, ☉, *Botanique*.
DÉJARDIN, ☉, *Physique*.
ROMAN, ☉ I., *Géologie*.
LEMARCHANDS, ☉ I., *Chimie industrielle*.



Maîtres de conférences et Chargés de cours complémentaires

MM. EYRAUD, ☉, *Mathématiques*.
RICHE, ☉ I., *Géologie*.
BONNET, ☉ I., *Zoologie appliquée et Zootechnie*.
MAYET, ✱, ☉ I., *Anthropologie*.
DONCIEUX, ☉ I., *P. C. N. supérieur*.
PELOSSE, ☉ I., *Sériciculture*.
SEYEWETZ, ✱, ☉ I., *Matières colorantes artificielles*.
Mlle BACHRACH, ☉, *Physiologie*.

Secrétaire

Mme NÉTIEU, ☉.

A MES PARENTS

Témoignage de tendre affection.

A M. LE PROFESSEUR V. GRIGNARD

Membre de l'Institut

Titulaire du Prix Nobel

*Professeur de Chimie Générale à la Faculté des Sciences
de Lyon.*

Hommage de profond respect et de vive reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR RENÉ LOCQUIN.

*Professeur de Chimie Générale à la Faculté des Sciences
de Lyon.*

Hommage de profonde gratitude et de respectueuse sympathie.

Recherches sur l'Éther Aminomalonique

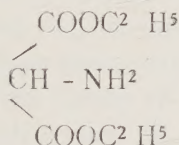
ET QUELQUES UNS DE SES DÉRIVÉS

INTRODUCTION

L'éther malonique et ses dérivés font l'objet d'un des chapitres les plus étudiés de la Chimie Organique mais le nombre des travaux effectués sur ce corps n'est considérable que dans certaines directions.

A diverses époques en effet les chimistes se sont fréquemment appliqués à substituer différents radicaux gras ou aromatiques au premier et ensuite au second atome d'hydrogène fixé sur l'atome de carbone central de l'éther malonique mais on a négligé d'examiner avec autant d'attention quelle était l'action de certains réactifs azotés sur cet éther.

C'est probablement pour cette raison que, jusqu'à ce jour, aucune étude systématique n'a été entreprise dans le but de préparer et d'isoler à l'état pur l'aminomalonate d'éthyle :



pour en étudier ensuite les propriétés.

Ce dernier éther n'était connu qu'à l'état de chlorhydrate et les moyens compliqués dont on disposait pour obtenir ce dérivé ne fournissaient d'ailleurs que des quantités infimes de matière.

Aussi, tous les Auteurs qui ont songé à utiliser l'aminomalonate

en vue de réaliser certaines synthèses se sont heurtés aux difficultés que présentait la préparation de la matière première et ils ont dû bientôt abandonner leur travail.

En raison des multiples réactions ou transformations auxquelles peut, théoriquement du moins, se prêter l'aminomalonate d'éthyle nous avons pensé qu'il serait intéressant de trouver un procédé de préparation de ce composé et de déterminer ensuite dans quelle mesure l'atome d'hydrogène « malonique », qui subsiste encore sur l'atome de carbone central, est susceptible de fournir un dérivé sodé capable à son tour de réagir, entre autres, sur les dérivés halogénés pour conduire ainsi à des éthers aminomaloniques substitués.

D'un autre côté on pouvait se demander si l'aminomalonate d'éthyle ne pourrait pas, dans certaines réactions, remplacer avantageusement l'aminoacétate ou glycocollate d'éthyle dont on connaît la préparation laborieuse et la grande altérabilité.

En particulier, la transformation de l'aminomalonate en pipérazine méritait d'être examinée attentivement car elle permettrait d'arriver assez facilement aux dérivés du genre « polypeptide » dont on connaît l'importance depuis les travaux d'Emil Fischer.

Ce sont ces différentes questions que nous nous sommes proposés de résoudre.

Nous ne pouvons, pour le moment du moins, apporter une réponse précise à toutes. Nous nous contenterons donc d'exposer les résultats définitifs auxquels nous sommes parvenus en laissant de côté une série d'essais qui ont été commencés mais qui, par suite de diverses circonstances, n'ont pu être terminés.

Notre exposé sera divisé en quatre chapitres. Dans le *premier* nous nous occuperons de la préparation de l'aminomalonate d'éthyle à partir de l'isonitrosomalonate d'éthyle dont nous avons également mis au point le mode d'obtention.

Dans le *deuxième chapitre* nous étudierons les propriétés de l'éther aminomalonique et notamment sa façon de réagir avec les iodures ou bromures alcooliques ainsi qu'avec les chlorures d'acides.

Parmi ces derniers, le phosgène nous ayant conduit à des dérivés de l'hydantoïne nous consacrerons par suite un *troisième chapitre* à l'étude particulière de l'acide hydantoïne —3— acétique et de quelques-uns des corps que peut fournir cet acide.

Dans le *quatrième chapitre* enfin nous examinerons un cas d'isomérisation qui se rattache aux composés que nous avons décrits et qui permet d'éclaircir un point resté obscur dans les publications d'Emil Fischer.

Le présent travail a été entrepris sous la direction de M. le Professeur R. LOCQUIN. Pendant tout le temps que j'ai eu le plaisir de passer auprès de lui, M. Locquin n'a cessé un seul instant de me prodiguer les trésors de son savoir et de sa bonté. Si j'ai réussi à surmonter certaines difficultés et à obtenir quelques résultats positifs je le dois uniquement à la méthode de recherche précise et rigoureuse qu'il m'a enseignée, à la clarté de ses conceptions, à ses hautes connaissances scientifiques et à sa merveilleuse habileté expérimentale.

Qu'il veuille bien me permettre de lui exprimer ici toute ma reconnaissance.

Je tiens également à adresser le témoignage de ma gratitude à M. le Professeur V. GRIGNARD qui avec sa bienveillance habituelle m'a reçu dans son laboratoire de Chimie générale de la Faculté des Sciences de Lyon et qui pendant toute la durée de mon séjour m'a témoigné la plus aimable sollicitude.

Je n'oublie pas, non plus, de remercier le GOUVERNEMENT ROUMAIN qui a bien voulu faciliter mes études en France en m'accordant pendant quatre ans une bourse d'études et en participant ensuite aux frais d'impression de ma thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE PREMIER

PREPARATION DE L'ISONITROSOMALONATE D'ETHYLE

L'éther isonitrosomalonique a été préparé pour la première fois par CONRAD et BISCHOFF ⁽¹⁾ ; ces Auteurs ont tout d'abord essayé de faire réagir l'acide nitreux sur l'éther malonique en suivant le procédé que V. MEYER ⁽²⁾ appliqua à l'éther acétyl-acétique. procédé qui consiste à mélanger l'éther avec de la potasse caustique très diluée, à ajouter ensuite du nitrite de potassium et enfin, après avoir refroidi, à introduire de l'acide sulfurique. Ce mode opératoire ne donnant pas de bons résultats, Conrad et Bischoff adoptèrent le suivant :

16 gr. d'éther malonique ayant été traités par une solution alcoolique de 2 gr. 3 de sodium on fait passer dans ce mélange qui contient le dérivé sodé du malonate d'éthyle, un courant de vapeurs nitreuses provenant de l'action de l'anhydride arsénieux sur l'acide nitrique de densité 1,33.

Quand le gaz n'est plus absorbé et qu'une goutte de la solution ne bleuit que légèrement un morceau de papier de tournesol préalablement rougi, on ajoute de l'eau qui précipite une huile qu'on décante. La couche aqueuse est épuisée à l'éther et le résidu, après évaporation de l'éther, est ajouté à l'huile recueillie au début. Le rendement varie suivant les opérations, mais ne dépasse jamais la moitié de l'éther malonique utilisé.

L'huile ainsi obtenue est légèrement colorée en jaune, même après plusieurs lavages à l'eau. Elle est incristallisable, même après un séjour prolongé dans un mélange réfrigérant ou dans un dessiccateur contenant de l'acide sulfurique et de la chaux sodée.

Elle est soluble dans l'alcool ainsi que dans l'oxyde d'éthyle,

(1) CONRAD et BISCHOFF. *Ann. Chem.* 1881, t. 209, p. 211.

(2) V. MEYER. *Ber D. ch. G.* (1877), t. 10, p. 2076.

insoluble dans le sulfure de carbone et se dissout dans les alcalis avec production d'une coloration jaune.

Quand on la chauffe elle se décompose en dégageant de l'acide cyanhydrique et en laissant un résidu charbonneux (propriété qui ne permit pas à Conrad et Bischoff d'obtenir le corps parfaitement pur). Pourtant l'analyse leur donna des résultats satisfaisants :

Calculé pour $C^7H^{11}O^5N$	Trouvé
C : 44.44 %	44.27
H : 5.82 »	6.03
Densité : 1.148 à 15°	

Une amélioration du procédé de Conrad et Bischoff a été apportée par RATZ (3), qui remarqua que le rendement primitif de 30 % pouvait être porté à 90-95 %, lorsqu'on prenait soin de faire passer lentement les vapeurs nitreuses dans le liquide bien refroidi avec de la glace et d'aciduler ensuite la solution aqueuse avec de l'acide nitrique avant d'épuiser à l'éther.

La préparation de l'éther isonitrosomalonique a été reprise par BOUYEAULT et WAHL (4) ; ces Savants obtinrent l'isonitrosomalonnate d'éthyle, parfaitement pur, en faisant arriver un courant de nitrite de méthyle sec dans une solution alcoolique de malonnate d'éthyle sodé.

On dissout 80 gr. de malonnate d'éthyle (1/2 M) dans 100 gr. alcool absolu, on y ajoute 1/2 Mol. d'éthylate de sodium (11 gr. 5 sodium dans 15 fois son poids d'alcool absolu) et dans cette solution on fait arriver un courant de nitrite de méthyle bien sec (4bis).

Le liquide ne tarde pas à se colorer en jaune et à s'échauffer ; il est bon de le refroidir de temps en temps, pour le maintenir entre 20°-30°. Quand la température ne s'élève plus, la réaction est terminée.

La solution fortement colorée en rouge, est concentrée sous

(3) RATZ. *Monat. fur Chem.* (1904), t. 25, p. 123.

(4) BOUYEAULT et WAHL. *Bul. Soc. Chim.*, 1903 (III), t. 29, p. 961.

(4 bis) Le nitrite de méthyle nécessaire est obtenu en laissant tomber goutte à goutte une solution renfermant 550 cmc d'eau, 64 gr. acide sulfurique et 25 gr. d'alcool méthylique, dans un ballon contenant 80 gr. nitrite de sodium, 25 gr. alcool méthylique et 300 cmc d'eau. Le gaz qui se dégage est desséché sur un long tube contenant du chlorure de calcium (procédé de Witt).

pression réduite pour chasser la majeure partie de l'alcool ; le résidu sirupeux est dissous dans l'eau et additionné d'acide chlorhydrique en excès qui met l'éther nitrosé en liberté. Celui-ci est rassemblé à l'éther. Après avoir lavé la solution éthérée plusieurs fois avec de l'eau, on chasse le dissolvant au bain-marie et distille le résidu dans le vide. A 172° sous 12 m/m passe, sans décomposition, un liquide constitué par l'isonitrosomalonate d'éthyle. Le rendement est de 85-90 % de la théorie.

L'isonitrosomalonate d'éthyle de MM. Bouveault et Wahl est un liquide épais, incolore, incristallisable et peu soluble dans l'eau. Sa densité est de 1.206 (d_4^4).

Si dans la préparation de cet éther on interrompt le traitement après avoir chassé l'alcool dans le vide et que, sans l'acidifier, on abandonne le résidu à lui-même, il ne tarde pas à se déposer des cristaux constitués par le sel acide de sodium.

La méthode de Bouveault et Wahl présentait un moyen pratique pour obtenir l'isonitrosomalonate d'éthyle avec d'excellents rendements et nous l'avions adoptée au début de notre travail.

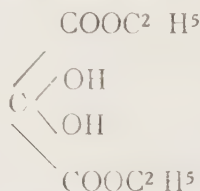
Toutefois lorsqu'on utilise cet éther comme matière première en quantité assez considérable, cette méthode n'est pas sans présenter des difficultés d'ordre pratique et économique. En effet, il faut disposer tout d'abord d'une installation fournissant, d'une façon continue et régulière, le nitrite de méthyle. Il faut en outre, préparer préalablement le dérivé sodé de l'éther malonique par action de l'éthylate de sodium dans l'alcool absolu, ce qui limite en quelque sorte les quantités utilisables car on ne saurait manier aisément de trop grosses masses d'alcool. Cet alcool (250 gr. pour un quart de molécule d'éther malonique) ne peut être suffisamment purifié pour être à nouveau utilisé dans une autre réaction et il faut toujours employer de l'alcool n'ayant pas encore servi.

En dehors de toutes ces considérations la méthode demande une surveillance continuelle sans quoi les rendements diminuent d'une façon notable.

Nous avons alors essayé de préparer l'isonitrosomalonate d'éthyle

en utilisant le procédé classique qui consiste à faire réagir l'acide nitreux naissant sur l'éther malonique lui-même. Cette méthode avait permis à WOLFF (5) d'obtenir avec de très bons rendements l'éther isonitroso-acétylacétique ; à MÜLLER (6) et ensuite à CONRAD (7), l'éther isonitroso-cyanacétique.

D'autre part, le traitement de l'éther malonique par les vapeurs nitreuses provenant de l'action de l'acide azotique sur l'anhydride arsénieux avait été étudié par CURTISS (8) qui avait préparé l'éther éthylique de l'acide dihydroxymalonique :



en faisant passer les vapeurs nitreuses dans un ballon contenant l'éther malonique maintenu à 0°. L'opération est interrompue lorsque l'augmentation de poids correspond à la quantité calculée ; on laisse ensuite revenir à la température ordinaire et on abandonne au repos pendant deux jours.

Rendement : 90 % en dihydroxymalonate. L'Auteur affirme que dans certaines conditions, il se forme aussi — comme produit secondaire — de l'isonitrosomalonate dont il obtint le sel de potassium.

Plus tard, CURTISS et KOSTALEK (9) revinrent sur cette réaction ; ils constatèrent que parallèlement à la réaction normale qui conduit au dihydroxymalonate, il y a formation d'autres composés contenant de l'azote attaché au carbone méthylénique et que certains de ces composés possèdent des propriétés acides. Les Auteurs crurent tout d'abord, avoir séparé l'isonitrosomalonate sous forme de sel de potassium mais une étude plus approfondie leur permit d'isoler du nitromalonate et du dinitroacétate d'éthyle.

(5) WOLFF, Ann. Chem. (1902), t. 134, p. 325.

(6) MÜLLER, Ann. de Chim. (1894), t. 71, p. 504.

(7) CONRAD, Ber. D. ch. G. (1909), t. 42, p. 735.

(8) CURTISS, Am. Chem. J. (1905), t. 33, p. 603 ; id. (1906), t. 35, p. 477.

(9) CURTISS et KOSTALEK, J. Am. Chem. Soc. (1911), t. 33, p. 962.

ACTION DE L'ACIDE NITREUX NAISSANT EN MILIEU ACETIQUE

On pouvait se demander si en faisant réagir sur le malonate d'éthyle l'acide nitreux à *l'état naissant*, c'est-à-dire préparé dans le milieu réactionnel lui-même, les résultats obtenus ne seraient pas différents. C'est pourquoi nous avons tenté d'opérer en présence d'acide acétique et en fixant notre choix sur le mélange acide acétique et nitrite de sodium, nous voulions atteindre un double but : en premier lieu une obtention facile de l'agent nitrosant et en second lieu un milieu réactionnel homogène.

Dans nos premières expériences, l'éther malonique était dissous dans de l'acide acétique, on refroidissait à -10° et on ajoutait, par petites portions, une solution aqueuse concentrée de nitrite de sodium.

Ce mode opératoire nous a fourni l'éther isonitrosomalonique avec un rendement de 50 % seulement. Nous avons alors opéré à température ordinaire en utilisant un excès d'acide nitreux (deux molécules pour une molécule d'éther malonique) ; le rendement a été cette fois de 63 %. Finalement nous avons atteint un rendement de 90 % en utilisant trois molécules d'acide nitreux pour une molécule d'éther malonique.

Voici le mode opératoire que nous avons adopté :

On dissout d'une part 160 gr. (1 M) d'éther malonique dans 180 gr. (3 M) d'acide acétique cristallisable et d'autre part 190 gr. (un peu moins de 3 M.) de nitrite de sodium dans le moins d'eau possible. Ensuite on ajoute, par petites portions, la solution de nitrite dans la solution acétique d'éther malonique. Cette addition doit se faire très lentement, surtout au début de la réaction, et il est bon de n'ajouter une nouvelle portion que lorsque le dégagement gazeux s'est calmé. L'opération doit durer approximativement une journée.

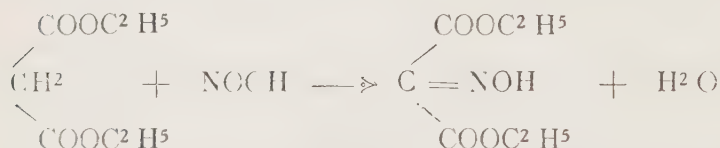
Quand la réaction est terminée le contenu du ballon se sépare en deux couches. On introduit le tout dans un décanteur et on laisse reposer pendant plusieurs heures de façon à avoir une décantation

aussi complète que possible. La couche aqueuse inférieure peut alors être jetée, sans qu'il soit nécessaire de l'épuiser par agitation avec un dissolvant quelconque ; elle ne contient en effet que des traces du produit intéressant et l'acide acétique qu'on enlèverait, par épuisement à l'éther par exemple, causerait par la suite plus d'ennuis que de profit.

Quant à la couche supérieure, on la dilue dans environ deux fois son volume d'oxyde d'éthyle et on neutralise cette solution étherée avec une solution de bicarbonate de sodium *très diluée* afin d'éviter la dissolution d'une certaine quantité d'isonitrosomalonate qui se trouverait ainsi perdue. On lave ensuite à deux ou trois reprises avec un peu d'eau, chasse le dissolvant et distille le résidu dans le vide.

Le rendement varie entre 80 et 90 % de la théorie.

L'éther malonique qui n'a pas été transformé étant récupéré lors de la distillation, la réaction de l'acide nitreux sur le malonate d'éthyle, dans les conditions expérimentales ci-dessus, peut donc être considérée comme totale et représentable par l'équation :



L'isonitrosomalonate d'éthyle, ainsi préparé, distille sans décomposition à 166° sous 12 m/m.

BOUVEAULT et WAHL indiquent 172° sous la même pression. Cette dernière donnée est probablement attribuable à une erreur de lecture du baromètre ou à une mauvaise graduation du thermomètre employé car nous avons préparé un échantillon du même corps d'après les indications de ces Auteurs et nous avons constaté que cet échantillon, lui aussi, bouillait à 166° degrés sous 12 m. m. notre baromètre et notre thermomètre ayant été soigneusement contrôlés.

REFRACTION MOLECULAIRE (10).

Pour calculer la réfraction moléculaire de l'éther isonitrosomalonique il fallait connaître la valeur de la réfraction atomique de l'azote dans un éther isonitrosé. Cette donnée fait défaut dans les tables et nous l'avons remplacée par celle de l'azote dans une cétoxime aliphatique ; le résultat ainsi obtenu concorde parfaitement avec la valeur trouvée expérimentalement.

$$\begin{array}{ll} N_d^{13} = 1.4544 & D_4^{18} = 1.182 \\ \text{RM observée : 43,34} & \text{Calculée : 43,18} \end{array}$$

ACTION DE L'ACIDE NITREUX EN MILIEU CHLORHYDRIQUE

Dans le but de supprimer les lavages au bicarbonate de sodium nécessaires pour éliminer tout l'acide acétique intervenant dans la technique précédemment exposée, nous avons essayé de remplacer cet acide par l'acide chlorhydrique.

L'éther malonique n'étant miscible ni à l'acide chlorhydrique, ni à la solution concentrée de nitrite de sodium, il faut remédier à cette difficulté par une agitation énergique, pour homogénéiser autant que possible le mélange.

Nous avons opéré de la façon suivante :

Dans une bouteille à deux cols on introduit 40 gr. d'éther malonique (1/4 M.) puis 50 gr. nitrite de sodium (3/4 M) dissous dans le moins d'eau possible. Par l'un des cols du flacon pénètre un dispositif d'agitation auquel, au moyen d'une turbine à eau ou d'un moteur électrique, on communique un rapide mouvement de rotation. Par le second col du flacon pénètre le tube d'une ampoule à robinet dans laquelle on introduit 75 gr. (3/4 M) d'acide chlorhydrique concentré qu'on laisse tomber goutte à goutte, en ne cessant d'agiter pendant toute la durée de cette addition qui dure environ trois ou quatre heures. Quand la réaction est

(10) Les déterminations d'indices de réfraction ont été effectuées à l'aide d'un réfractomètre de Pulfrich. En utilisant la formule de Lorentz-Lorenz nous avons obtenu les réfractions moléculaires ; celles-ci étaient d'autre part calculées à *Organischer Verbindungen* », pages 48 et 62.
l'aide des réfractions atomiques prises dans l'ouvrage d'Eisenlohr : « *Spektrochemie*

arabée, le contenu du flacon se sépare en deux couches ; on se débarrasse purement et simplement de la couche aqueuse inférieure qui ne mérite aucun épuisement spécial et l'on dissout, dans environ deux fois son volume d'éther, la couche supérieure qui contient l'isonitrosomalonate.

Après plusieurs lavages à l'eau de cette solution étherée on chasse le dissolvant et distille le résidu dans le vide.

Le rendement est d'autant meilleur que l'agitation a été plus énergique. En général il ne dépasse pas 60 %, mais on retrouve, dans les premières portions de la distillation, tout le malonate qui n'a pas été transformé.

Il convient de remarquer que, si au lieu d'opérer comme il vient d'être dit, on fait tomber la solution de nitrite de sodium dans le mélange d'acide chlorhydrique et d'éther malonique on n'obtient que des traces d'isonitrosomalonate.

Des constatations ci-dessus il résulte donc qu'en utilisant l'acide chlorhydrique le rendement est un peu plus faible que celui qu'on atteint quand on emploie l'acide acétique. Toutefois, si l'on dispose d'un moyen d'agitation énergique l'acide chlorhydrique peut être avantageusement utilisé.

ACTION DU SULFATE ACIDE DE NITROSYLE

(cristaux des chambres de plomb)

sur l'ETHER MALONIQUE

Etant donné les excellents résultats que fournit le bisulfate de nitrosyle dans la série acétylacétique, il nous a paru intéressant d'examiner la façon dont se comporterait ce réactif vis-à-vis de l'éther malonique.

Nous avons dissous à froid, d'une part, 40 gr. (1/4 M) d'éther malonique dans un poids double d'acide sulfurique et d'autre part, la quantité nécessaire de bisulfate de nitrosyle, également dissous dans deux fois son poids d'acide sulfurique.

Bien qu'il ne faille théoriquement qu'une molécule de bisulfate

pour une molécule d'éther malonique, il est préférable d'utiliser un léger excès de réactif et nous en avons pris 55 gr.

Le ballon qui contient l'éther malonique étant refroidi dans de la glace, on y ajoute, par petites portions, la solution sulfurique de Bisulfate de nitrosyle.

Quand tout est introduit, on laisse revenir lentement à température ordinaire.

Vingt-quatre heures après, on verse le tout sur de la glace pilée, épuise à l'éther et achève le traitement comme dans le cas précédent. Le rendement obtenu est d'environ 40 % de la théorie, donc encore inférieur à celui que donne l'emploi de l'acide chlorhydrique qui offre en outre l'avantage d'être plus économique.

Les diverses expériences que nous venons de décrire, montrent nettement, *que l'éther isonitrosomalonique peut être préparé avec de très bons rendements en partant directement de l'éther malonique*, sans qu'il soit nécessaire de passer par l'intermédiaire du dérivé sodé contrairement à ce qu'on avait fait jusqu'alors.

C'est la technique dans laquelle on utilise l'acide acétique qui semble être la plus pratique ; elle ne nécessite aucune surveillance, utilise des matières premières facilement accessibles et donne les meilleurs rendements. Aussi est-ce de préférence à elle que nous nous sommes constamment adressés par la suite.

REDUCTION DE L'ETHER ISONITROSOMALONIQUE

PILOTY et NERESHEIMER ⁽¹¹⁾ furent les premiers expérimentateurs qui s'occupèrent de la réduction de l'isonitrosomalonate d'éthyle au moyen de l'amalgame d'aluminium. Ils espéraient obtenir en premier lieu l'éther aminomalonique et ensuite l'éther diazomalonique par action subséquente de l'acide nitreux.

Piloty et Neresheimer indiquent le mode opératoire suivant : 5 gr. d'éther isonitrosomalonique brut, préalablement chauffé à 42

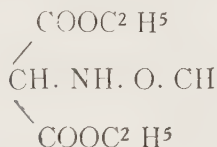
(11) PILOTY et NERESHEIMER. Ber. D. Ch. G. (1906), t. 39, p. 514

dans le vide pour éliminer toute trace d'alcool et d'eau, sont dissous dans 300 cm³ d'éther anhydre et traités par l'amalgame d'aluminium ⁽¹²⁾ préparé à partir de 40 gr. d'aluminium frais. En refroidissant et en agitant on introduit, goutte à goutte, la quantité nécessaire d'eau, addition qui dure quatre heures, puis on filtre l'alumine formée.

Du filtrat, préalablement débarrassé de l'humidité qu'il retient, on précipite l'amino-éther à l'état de chlorhydrate par un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Les boues d'alumine retenant la majeure partie du produit, on les épuise plusieurs fois avec de l'éther à l'ébullition. On réunit les extraits étherés et on précipite également l'amino-éther à l'état de chlorhydrate. On recueille ainsi en tout 33 gr. de chlorhydrate, ce qui représente un rendement de 60 % de la théorie. Le meilleur moyen de purifier ce chlorhydrate est de le dissoudre dans de l'alcool et de le re-précipiter, en refroidissant, par addition d'éther anhydre.

Le chlorhydrate ainsi obtenu, recristallisé dans l'acétone, fond à 162° avec décomposition.

CONRAD et SCHULZE ⁽¹³⁾ reprirent l'étude de cette réaction. Ils employèrent comme agent réducteur le zinc et l'acide formique anhydre et obtinrent de cette façon le dérivé formylé de l'aminomalonate d'éthyle :



lequel fond à 48° et présente beaucoup plus de stabilité que l'éther lui-même.

Les Auteurs mentionnent également qu'en réduisant l'éther isonitrosomalonique par le zinc et l'acide acétique à 80 % ils obtinrent, non pas le dérivé acétylé de l'éther aminomalonique, mais du glycolle.

(12) Aucune indication n'est donnée par les Auteurs sur la façon dont avait été préparé leur amalgame d'aluminium.

(13) CONRAD et SCHULZE. Ber D. ch. G. (1909), t. 42, p. 729.

JOHNSON et NICOLET ⁽¹⁴⁾, semblent s'être rendu compte de l'intérêt que pourrait présenter l'éther aminomalonique, notamment en tant qu'agent de synthèse dans la série des pyrimidines. Pour se procurer ce corps, ils ont eu, tout d'abord, recours à la méthode de Piloty et Neresheimer (réduction de l'isonitrosomalonnate par l'amalgame d'aluminium) ; ils constatèrent que le rendement obtenu est de 50 %, mais que, sans appareil spécial, l'épuisement des boues aluminiques est tellement fastidieux qu'ils furent amenés à chercher un autre moyen de réduction et à employer l'hydrogène sulfuré en présence d'un alcali.

L'application de ce réactif est extrêmement limitée dans la série aromatique.

Ne pouvant utiliser le sulfure d'ammonium qui aurait donné lieu à la formation de l'amide, ils firent passer à saturation, en restant aux environs de 0°, un courant d'hydrogène sulfuré dans 40 gr. d'isonitrosomalonnate d'éthyle préalablement dissous dans 30 gr. d'eau contenant 3 gr. de potasse caustique.

Après dix ou douze heures de traitement le soufre déposé fut filtré, le liquide épuisé à l'éther, etc.... finalement l'aminomalonnate fut précipité de sa solution dans l'éther anhydre à l'état de chlorhydrate, au moyen d'un courant de gaz chlorhydrique.

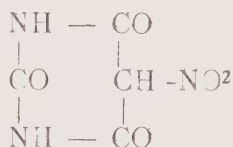
Ils recueillirent ainsi 4 gr. 7 de chlorhydrate, ce qui représente un rendement de 47 %. En opérant sur 20 gr. d'isonitrosomalonnate le rendement fut encore plus faible. Il est donc dans tous les cas inférieur à celui qu'avaient obtenu Piloty et Neresheimer mais par contre, le mode opératoire est moins pénible.

Il a été observé que sans alcali, l'hydrogène sulfuré ne manifestait aucune action réductrice. Une solution alcoolique d'isonitrosomalonnate ne donna seulement qu'une trace de soufre quand on fit passer le gaz pendant plusieurs heures, fait qui est en concordance avec les observations de BAEYER ⁽¹⁵⁾ suivant lequel l'hydro-

(14) JOHNSON et NICOLET, *J. Am. Chem. Soc.* (1914), t. 36, p. 245.

(15) BAEYER, *Ann. Chem.* (1853), t. 127, p. 223.

gène sulfuré, en solution aqueuse, neutre ou alcoolique, ne réduit pas l'acide diliturique (nitrobarbiturique) :



L'éther nitromalonique, traité dans les mêmes conditions n'est pas réduit non plus et l'on retrouve le produit initial inaltéré.

En 1923, PUTOCHIN ⁽¹⁶⁾ prépara du chlorhydrate d'aminomalonate en se conformant fidèlement aux indications de Piloty et Neresheimer. Mais ce procédé ne lui ayant probablement pas donné entière satisfaction, il essaya d'obtenir l'aminomalonate en réduisant catalytiquement l'éther isonitrosé à l'aide de la mousse de platine préparée suivant les indications de LOEW ⁽¹⁷⁾ et de WILLSTÄTTER ⁽¹⁸⁾. La réduction fut effectuée dans une bouteille en verre dont l'air avait été chassé par un courant de gaz carbonique. Ayant introduit dans la bouteille le catalyseur, l'isonitrosomalonate et de l'éther comme solvant, le gaz carbonique fut éliminé au moyen du vide et, après avoir relié la bouteille avec un gazomètre rempli d'hydrogène, le tout fut agité énergiquement pendant deux jours, temps au bout duquel la quantité théorique d'hydrogène (1.460 cm³ pour 3 gr. d'éther isonitrosé) fut absorbée. Le platine ayant alors été filtré, le filtrat fut traité par un courant d'acide chlorhydrique gazeux ce qui fournit le chlorhydrate d'aminomalonate fusible à 162°.

L'Auteur indique un rendement de 60 % de la théorie, mais il faut deux jours pour préparer 3 gr. d'aminomalonate à l'état de chlorhydrate.

Le bref exposé que nous venons de faire relativement aux divers travaux antérieurs aux nôtres, montre nettement que tous les efforts n'avaient abouti qu'à des résultats peu satisfaisants. En dépit de manipulations longues et pénibles nos devanciers n'avaient

(16) PUTOCHIN, Ber. D. ch. G. (1923), t. 56, p. 2214.

(17) LOEW, Ber. D. ch. G. (1890), t. 23, p. 289.

(18) WILLSTÄTTER et MAYER, Ber. D. ch. G. (1908), t. 41, p. 1477.

obtenu l'aminomalonate qu'à l'état de chlorhydrate et en très petites quantités.

Aucun des chimistes qui s'était occupé de cette question n'avait réussi à indiquer un procédé permettant de *préparer l'aminomalonate d'éthyle lui-même à l'état pur* et en masse suffisante pour permettre une étude complète de ce composé qui semblait intéressant en raison de la multiplicité des réactions auxquelles il pouvait se prêter.

C'est dans le but de combler cette lacune que nous avons effectué nos recherches.

Par la suite nous exposons les diverses expériences qui nous ont permis de résoudre, au moins partiellement, le problème que nous nous étions posé.

Nous avons commencé par entreprendre une étude systématique de la réduction de l'éther isonitrosomalonique, estimant que c'était certainement là le moyen le plus simple pour arriver à nos fins.

Il fallait, d'une part, reprendre les travaux de nos devanciers en cherchant à améliorer autant que possible, les rendements obtenus et faire intervenir d'autre part des méthodes nouvelles.

Avant de choisir quels seraient les agents réducteurs qui conviendraient le mieux à cette réaction, il était indispensable de tenir compte des considérations suivantes :

1) Une réduction en *milieu alcalin* aurait entraîné la saponification de l'éther malonique et n'aurait pu fournir, dans les conditions les plus favorables, que du glycollate d'éthyle.

Il fallait donc à priori renoncer à ce mode opératoire.

2) La réduction en *milieu acide* (acide + métal) aurait fourni le sel correspondant de l'aminomalonate (chlorhydrate ou acétate par exemple) très soluble dans l'eau, qu'il aurait ensuite fallu séparer du sel métallique obtenu en même temps, opération qui n'est pas toujours facile.

Pourtant, dans certains cas, la réduction en milieu acide pouvait elle aussi, présenter un certain intérêt. En effet, pour éviter l'écueil de se trouver en présence d'un sel métallique très soluble

dans l'eau, on pouvait penser qu'en opérant en milieu alcoolique on arriverait à séparer plus aisément l'éther aminé. D'autre part, l'emploi de l'acide formique, constituait une exception, Conrad et Schulze ayant montré que dans la circonstance, *on obtenait directement le dérivé formylé*, qui lui, est bien plus facile à séparer.

3) La réduction en *milieu neutre*, par catalyse ou par action des métaux amalgamés, semblait présenter le plus grand intérêt et ainsi que nous le verrons par la suite, c'est finalement sur cette voie que nous nous sommes engagés. Avant d'exposer ces derniers modes opératoires nous relaterons ci-dessous quelques unes des expériences que nous avons faites en vue de mettre à profit la réduction en milieu acide.

A. TENTATIVES D'HYDROGENATION EN MILIEU ACIDE

1° Par le zinc et l'acide chlorhydrique alcoolique

MM. BOUVEAULT et LOCQUIN ⁽¹⁹⁾ avaient déjà employé avec succès ce procédé pour réduire l'oximidométhyl-éthyl-pyruvate d'éthyle. En l'appliquant à la réduction de l'éther isonitrosomalonique, il était permis de penser, comme nous l'avons fait remarquer plus haut, que la faible solubilité des sels métalliques dans l'alcool absolu, éviterait peut-être les inconvénients inhérents au principe même de la réduction en milieu acide et c'est pourquoi nous avons soumis ce procédé à l'épreuve expérimentale.

Nous avons dissous une molécule d'éther isonitrosomalonique dans une fois et demie son poids d'alcool ordinaire, ajouté dans cette solution une molécule et demie (trois atomes) de poudre de zinc (c'est-à-dire un excès suffisant pour H^6 au lieu de H^4) puis en refroidissant et agitant le mélange, nous avons introduit peu à peu la quantité voulue d'alcool ordinaire saturé de gaz chlorhydrique. Cette addition terminée, les impuretés du métal furent éli-

(19) BOUVEAULT et LOCQUIN. *Bull. Soc. Chim.* (1906), t. 35, p. 965.

trées et la moitié approximativement de l'alcool employé fut évaporée dans le vide.

La combinaison chlorozincique restante fut d'abord étendue d'un peu d'eau en évitant tout échauffement, puis en refroidissant plus soigneusement encore, traitée par un large excès d'ammoniaque.

La solution ammoniacale fut épuisée trois ou quatre fois à l'éther. Les solutions éthérées réunies, après avoir été lavées à l'eau ammoniacale d'abord, pour enlever les dernières traces de zinc, puis à l'eau pure, furent alors agitées à froid avec de l'acide chlorhydrique à 15 % de façon à séparer l'amino-éther des impuretés insolubles dans les acides. Finalement la base fut mise en liberté par addition de carbonate de potassium et extraite à l'éther.

Par évaporation du dissolvant nous n'avons obtenu qu'une quantité insignifiante de résidus, ce qui ne nous a permis aucune identification.

2° Par le zinc et l'acide formique

Ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, ce mode opératoire conduit directement au dérivé formylé de l'aminomalonate d'éthyle par fixation de l'acide formique sur le groupement aminé.

En suivant fidèlement les indications de CONRAD et SCHULZE (20) on constate que la réaction est extrêmement violente ce qui entraîne la décomposition d'une partie du produit. D'autre part, le grand excès d'acide formique (figurant non seulement à titre d'agent réactionnel mais aussi à titre de dissolvant) nécessite de nombreux lavages au carbonate de sodium.

On pouvait espérer remédier, en une certaine mesure du moins à ces deux inconvénients en opérant dans un dissolvant neutre et en n'ajoutant que la quantité théorique d'acide formique.

L'oxyde d'éthyle anhydre semblait constituer le dissolvant le plus indiqué ; c'est lui que nous avons choisi. Le mélange ayant été introduit dans un flacon à trois cols permettant une agitation

(20) CONRAD et SCHULZE, loc. cit.

mécanique, le dégagement d'hydrogène, assez considérable au début, devint insignifiant au bout de quelques minutes et la réaction s'arrêta bientôt complètement, même à la température du bain-marie.

Le dégagement gazeux ne recommençant que lorsque tout l'oxyde d'éthyle est chassé nous avons renoncé à faire intervenir un dissolvant.

Nous avons essayé, encore sans succès car la réaction s'arrête bientôt, de remplacer le zinc par le magnésium. Nous ne fûmes pas plus heureux avec le cadmium qui n'est pas attaqué par l'acide formique anhydre et lorsque nous nous sommes adressés à l'amalgame de ce métal, nous avons constaté qu'il n'est pas décomposé par l'eau et qu'il faut faire appel à de l'acide chlorhydrique chaud pour obtenir un léger dégagement d'hydrogène.

Ces considérations nous ont fait abandonner ces derniers agents réducteurs et finalement nous sommes revenus au zinc en adoptant la technique suivante :

L'isonitrosomalonnate 19 gr. (1/10 M) étant dissous dans 50 gr. d'acide formique anhydre (P M — 46), on lui ajoute, par petites portions, 20 gr. (au lieu des 47 gr. exigés par la théorie) de zinc en poudre et l'on chauffe au bain-marie jusqu'à ce que la réaction se déclare. Celle-ci continue alors spontanément et il y a même lieu de la modérer en refroidissant de temps à autre le ballon sous un courant d'eau.

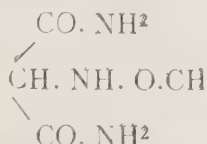
Quand tout le zinc est introduit, on abandonne la masse d'abord à la température de la chambre pendant quelques heures, puis à la température du B. M. pendant une heure, pour permettre à la réaction de s'achever. L'excès d'acide formique est chassé dans le vide, le résidu solide épuisé plusieurs fois à l'éther, les extraits éthérés lavés avec une solution de carbonate de sodium et ensuite à l'eau.

Après avoir chassé le dissolvant, on peut effectuer une distillation dans le vide de l'huile résiduelle, *car le formylaminomalonate d'éthyle bout à 173-174° sous 11 m/m sans altération sensible*. Il est pourtant indispensable que les extraits aient été la-

vés avec beaucoup de soin pour éliminer toutes traces de sels métalliques, sinon, on constate une décomposition appréciable.

L'huile incolore ainsi obtenue ne tarde pas à se solidifier abandonnant des cristaux qui fondent à 49°. Conrad et Schulze indiquent 48° comme point de fusion

Le rendement est d'environ 70 % de la théorie. Ainsi que l'avaient déjà constaté les Auteurs sus-mentionnés, le formylaminomalonate est facilement transformé par action de l'ammoniaque aqueuse en l'amide correspondant :



dont nous avons répété la préparation en opérant de la manière suivante :

Ayant additionné le formylaminomalonate d'éthyle d'environ dix fois son poids d'une solution aqueuse d'ammoniaque saturée à 0°, placée dans une petite bouteille bien bouchée, nous vîmes au bout de 24 heures apparaître quelques cristaux, puis tout se prit en masse. Le dépôt solide fut alors essoré, lavé avec de l'ammoniaque et mis à sécher jusqu'à la disparition complète de l'odeur ammoniacale. Finalement nous l'avons purifié en l'introduisant dans un petit ballon contenant de l'alcool absolu bouillant, auquel nous avons ajouté de l'eau, goutte à goutte, jusqu'à dissolution complète. Par refroidissement le diamide cristallise en fines aiguilles fondant à 212°-215°. Conrad et Schulze indiquent 206° avec décomposition.

3° Par l'amalgame de sodium en milieu acide

L'éther isonitrosomalonique (10 gr.) est dissous dans de l'alcool (200 gr.) et la solution est placée dans un flacon à deux cols refroidi par de la glace. En agitant constamment à l'aide d'une turbine à eau, on introduit par petites portions, de l'amalgame de sodium à 2,5 % (500 gr.) On s'assure, par des touches faites sur

un papier de tournesol bleu, que pendant toute la durée de l'opération le mélange présente une réaction acide. Dès que l'acidité faiblit on la ravive en ajoutant un peu d'acide acétique.

Après quatre ou cinq heures d'agitation, tout le mercure de l'amalgame est d'ordinaire rassemblé au fond du flacon.

On essore et traite séparément le résidu solide et la liqueur alcoolique.

1) Le dépôt solide est traité par un excès d'alcali ; on sépare le mercure et on épuise trois fois à l'éther. La couche éthérée ayant été lavée à l'eau, on chasse le dissolvant et l'on constate alors qu'il ne reste rien. Ce dépôt solide ne contient donc aucun corps intéressant.

2) La solution alcoolique, après filtration s'il y a lieu, est évaporée sous pression réduite ; le résidu traité par une solution concentrée de carbonate de potassium et le liquide ainsi obtenu épuisé à l'éther. Après évaporation du dissolvant, on constate que là encore il ne reste rien de sorte que ce moyen de réduction paraît inapplicable.

B. HYDROGENATION EN MILIEU NEUTRE

1° Essai de réduction catalytique par le nickel en milieu liquide

L'éther isonitrosomalonique (12 gr.) dissous dans 100 cm³ d'alcool ordinaire est introduit dans une bouteille fixée sur une machine à agiter. On ajoute ensuite 5 gr. de nickel obtenu par réduction à 300° au moyen de l'hydrogène d'un oxyde de nickel provenant lui-même de la calcination de l'oxalate.

La bouteille contenant le mélange d'isonitrosomalonate et de catalyseur communique avec un gazomètre rempli d'hydrogène soumis à une surpression d'une demie (0.5) atmosphère.

Pour purifier l'hydrogène trois flacons laveurs contenant une solution de permanganate de potassium à 3 % étaient intercalés entre le gazomètre et le récipient contenant le catalyseur.

Dans les conditions expérimentales que nous venons de décrire, il n'y a pas d'hydrogénation ; en effet, après huit heures d'agitation très énergique, nous n'avons pu constater la moindre absorption d'hydrogène.

Devant un échec aussi complet, nous avons abandonné cette méthode et avons concentré tous nos efforts dans une autre direction.

2° Tentative de réduction par l'Amalgame de Magnésium

On prépare préalablement l'amalgame de magnésium dans le ballon même où l'on fera la réduction. A cet effet on introduit dans ce ballon la quantité voulue ($2/10$ d'atome, soit 48 gr. par ex.) de métal en ensuite dix fois son poids de mercure.

On chauffe le tout à feu nu, en agitant constamment à la main jusqu'à ce que l'amalgame s'étale sur les parois du récipient. Après refroidissement on fait tomber sur cet amalgame $1/10$ de Mol. soit 19 gr. d'isonitrosomalonate préalablement dissous dans l'éther ordinaire (100 cm³).

Le dégagement gazeux commence aussitôt. On ajoute ensuite la quantité nécessaire d'eau (7 gr.). Quand la réaction est finie, on épuise à l'éther le dépôt solide ce qui permet, par évaporation du dissolvant, de retrouver la plus grande partie de l'isonitrosomalonate non altéré.

On ne saurait donc utiliser avantageusement ce mode opératoire.

3° Réduction par l'amalgame d'aluminium

Les divers essais infructueux que nous venons de décrire plus haut, nous ont obligé à reprendre la méthode de PILOTY et NÉRESHEIMER ⁽²¹⁾, c'est-à-dire la réduction par l'amalgame d'aluminium.

(21) PILOTY et NÉRESHEIMER, loc. cit.

bien que la façon d'opérer de ces Auteurs soit loin de constituer un moyen de préparation rapide et commode.

Il ne semblait pas impossible cependant qu'en faisant varier les divers facteurs susceptibles d'influencer cette réaction, on put, d'une part améliorer les rendements et d'autre part rendre la manipulation moins pénible et plus expéditive.

Nous avons donc effectué toute une série d'expériences, systématiquement conduites, dans le but de nous rendre compte de modifications qui pourraient présenter quelque intérêt pour nous.

Nous ferons tout d'abord remarquer que pour tous les essais de ce genre il n'est pas nécessaire de partir d'éther isonitrosomalonique préalablement distillé. On peut se contenter d'employer le produit restant après évaporation du dissolvant, dans la préparation que nous avons décrite précédemment, en se bornant à chauffer ce résidu quelques instants à 120°-130° dans le vide pour en éliminer l'eau, l'acide acétique et le malonate d'éthyle inaltéré qui constituent les seules impuretés dont il soit souillé.

D'un autre côté, pour toutes les opérations qui sont décrites dans ce qui suit, nous sommes partis d'un amalgame d'aluminium préparé de la façon suivante :

On découpe en petites lamelles, dans des feuilles de 3/10 de millimètre d'épaisseur ^(21 bis), la quantité nécessaire d'aluminium qu'on introduit dans un petit ballon à large col. On recouvre le tout d'eau et on ajoute quelques gouttes d'une solution de bichlorure de mercure à 4 %. Au bout de quelques instants le liquide devient trouble ; on décante et lave le résidu métallique plusieurs fois à l'eau. Quand on observe un abondant dégagement gazeux à la surface du métal, l'amalgamation est suffisante. On égoutte alors soigneusement la masse, la lave une fois avec de l'alcool absolu et on l'introduit dans le récipient où elle doit réagir.

Pour nous rendre compte rapidement des résultats fournis par chaque essai de réduction il était indiqué de faire appel à une

(21 bis) L'utilisation d'un aluminium en tournure ou en feuilles plus minces (1/10 de millimètre par exemple) ne donne pas les mêmes résultats dans la réduction qui nous intéresse. L'attaque est très vive mais à la fin de l'opération on retrouve le produit initial inaltéré.

réaction de précipitation susceptible d'isoler immédiatement, sous une forme ou sous une autre, l'aminomalonate qui avait pris naissance.

Ainsi qu'on l'a vu plus haut, les Auteurs qui ont travaillé avant nous précipitaient à l'état de chlorhydrate l'aminomalonate qu'ils obtenaient et pour cela ils faisaient agir le gaz chlorhydrique sur l'extrait étheré, soigneusement desséché, dans lequel devait se trouver le corps désiré.

Dès le début de nos recherches nous avons constaté qu'il était très avantageux de substituer l'acide oxalique au gaz chlorhydrique. L'opération est en effet des plus faciles : il suffit d'ajouter à l'extrait étheré (provenant de l'épuisement des boues aluminiques) une solution d'acide oxalique dans l'éther anhydre ou mieux dans l'acétone où cet acide est plus facilement soluble. On obtient ainsi immédiatement *l'oxalate de l'aminomalonate d'éthyle* sous forme d'un volumineux précipité incolore. Ce nouveau dérivé, après recristallisation dans un mélange d'alcool et de pétrole, se présente sous l'aspect de fines aiguilles fondant nettement à 138° (22).

Il est soluble dans l'eau à froid, soluble dans l'alcool à chaud et insoluble dans l'éther anhydre et dans le pétrole 60°-80°.

Ainsi qu'en témoigne l'analyse ci-dessous il répond à la composition :



ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2312 : CO² = 0 gr. 3460 :
H²O = 0 gr. 1220.

(22) Tous les points de fusion indiqués dans le présent travail ont été pris par projection de la substance sur un bain de mercure et lecture de la température au moment de la fusion instantanée.

Pour N : Substance = 0 gr. 2121 ; volume de gaz lu sur l'eau à 18° = 10 cm³ sous 751 m/m à 18°.

Trouvé	Calculé pour C ⁹ H ¹⁵ O ⁸ N
C : 40.81	40.75 %
H : 5.86	5.63 »
N : 5.55	5.28 »

Contrairement au chlorhydrate, qui est hygroscopique et difficilement purifiable, cet oxalate est très stable et facilement purifiable. D'autre part sa formation permet de déceler l'aminomalonate même à l'état de traces car le précipité est très volumineux. On peut d'autre part par une simple pesée, apprécier rapidement le rendement obtenu dans une manipulation.

Enfin il est extrêmement aisé de décomposer cet oxalate pour en libérer l'éther aminomalonique lui-même : il suffit en effet de dissoudre le sel dans le moins possible d'eau et d'ajouter à la solution aqueuse un grand excès de carbonate de potassium solide qui précipite immédiatement, au-dessus de la solution aqueuse, une couche huileuse qu'on extrait par agitation à l'éther. Il n'y a plus alors qu'à chasser le dissolvant pour avoir, comme résidu, *l'éther aminomalonique brut* sous l'aspect d'un liquide légèrement jaunâtre.

Nous avons constaté que cet éther peut être distillé dans le vide sans subir une décomposition notable et sans laisser de résidu appréciable. On obtient alors ainsi *l'aminomalonate d'éthyle pur* ⁽²³⁾, corps qui n'a pas encore été décrit, qui bout à 116°-118° sous 12 m/m ou à 122°-123° sous 16 m/m et qui se présente sous l'aspect d'un liquide légèrement visqueux, à peu près incolore, d'odeur basique, facilement soluble dans l'eau ainsi que dans l'alcool, l'éther ou le chloroforme mais insoluble dans la ligroïne.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2755 ; CO² = 0 gr. 4855 ;
H²O = 0 gr. 1907.

(23) R. LOCQUIN et V. CERCHEZ, C. R. Acad. Sc. (1928), t. 186, p. 1360 ;
Bull. Soc. Chim. (1928), t. 43, p. 932.

Pour N : Substance = 0 gr. 2289; volume de gaz lu sur l'eau à 27° = 16 cm³, 5 sous 746 m/m. 6 à 24°.

Trouvé	Calculé pour C ⁷ H ¹³ O ⁴ N
C : 48.06	48.0 %
H : 7.69	7.4 »
N : 7.74	8.0 »

REFRACTION MOLECULAIRE.

$$N_D^{16} = 1.4353 \qquad D_4^{16} = 1.100$$

R. M. observée : 41.55; calculée (23 bis) 41.31

L'éther aminomalonique brut obtenu après simple évaporation du dissolvant s'altère assez rapidement. Par contre le corps distillé est moins altérable à condition de le placer dans des récipients bien bouchés, sinon il absorbe rapidement le gaz carbonique de l'air en donnant une combinaison carbonatée cristallisée qui se détruit d'ailleurs sous l'action de la chaleur.

Nous ferons remarquer pour terminer que si l'on veut conserver pendant longtemps de l'aminomalonate d'éthyle, le mieux est de le laisser sous forme d'oxalate qu'on décompose au fur et à mesure des besoins.

Etant en possession d'un moyen d'isoler l'aminomalonate obtenu dans une opération effectuée en vue de préparer ce corps, nous avons examiné attentivement quelle était, sur la marche de l'opération et sur les rendements, l'influence exercée.

1) Par la quantité d'agent réducteur employé (c'est-à-dire d'aluminium amalgamé) ;

2) Par la quantité d'eau introduite ;

3) Par la nature des solvants ;

4) Par la température à laquelle s'effectue la réduction.

1° Voyons d'abord *ce qui a trait à la quantité d'aluminium* mise en œuvre.

(23 bis) La réfraction moléculaire de tous les éthers aminomaloniques a été calculée en adoptant comme valeur de la réfraction atomique de l'azote, celle indiquée dans les tables pour une amine primaire aliphatique.

théoriquement pour transformer l'éther isonitrosomalonique en éther aminomalonique il faut, conformément à l'équation :



quatre atomes d'hydrogène par molécule ce qui correspond à 36 gr. d'aluminium (1 atome, 33) pour une molécule gr. (soit 180 gr.) d'éther isonitrosé. Or, pour 50 gr. de ce dernier Piletty et Neresheimer utilisent 40 gr. d'aluminium au lieu des 9,5 gr. exigés par la théorie ce qui représente un très large excès de métal. Ils précisent qu'on ajoute ensuite, goutte à goutte, en refroidissant et en agitant, la quantité nécessaire d'eau, soit 80 gr. (c'est-à-dire deux fois le poids du métal employé) et qu'on arrive ainsi à un rendement d'environ 60 % de la théorie.

Ayant plusieurs fois répété cette expérience sur 25 gr. d'isonitrosomalate, avec 20 gr. d'aluminium amalgamé et 40 gr. d'eau nous n'avons jamais pu obtenir plus de 5 gr. d'oxalate d'aminomalate alors que nous aurions dû en obtenir théoriquement 35 gr. Le rendement n'atteignait donc pas 60 % mais 15 % seulement.

Il nous est venu à l'esprit que la quantité de corps réduit augmenterait peut-être si l'on diminuait la proportion d'aluminium car l'épuisement deviendrait moins difficile.

Pour vérifier cette supposition, nous avons procédé de la façon suivante :

Des quantités égales, en l'espèce 25 gr. d'isonitrosomalate, ont été successivement réduites par 20, 15, 10, 5, 4 et 6 gr. d'aluminium amalgamé, toutes les autres conditions expérimentales restant les mêmes.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Ether Isonitrosomalonique	Al. utilisé	Oxalate obtenu (au lieu des 35 gr. exigés par la théorie)	Rendement par rapport à la théorie
25 gr.	20 gr.	5 gr.	14 %
id.	15 -	8 -	23 %
id.	10 -	10 -	28 %
id.	5 -	16 -	45 %
id.	4 -	14 -	40 %
id.	6 -	17 -	48 %

On voit ainsi nettement que le rendement augmente quand on diminue la quantité d'aluminium, le maximum étant atteint pour 6 gr. de métal, valeur qui se rapproche sensiblement de la quantité théoriquement nécessaire (4 gr. 7) et qui se trouve plus de trois fois inférieure à celle de 20 gr. indiquée par Piloty et Neresheimer.

La diminution du rendement quand on emploie trop d'aluminium est-elle attribuable à une action destructive exercée par l'excès de métal ou bien est-elle simplement due au seul fait qu'ayant à épuiser des masses plus grandes de boues aluminiques, l'extraction se trouve moins complète ? Nous ne saurions le dire.

En tous cas, par la suite, nous avons adopté la proportion de 6 gr. d'aluminium pour 25 gr. d'éther isonitrosé à réduire.

2^e Examinons maintenant *ce qui a trait à la quantité d'eau introduite* sur l'aluminium amalgamé.

Tous les chimistes qui ont eu à épuiser des boues aluminiques savent que cette longue et fastidieuse opération ne permet jamais d'arriver à une extraction totale, les corps présents étant énergiquement retenus, « adsorbés », par l'alumine. On a préconisé l'emploi de centrifugeuses pour réaliser cette extraction. N'ayant pas d'appareil de ce genre à notre disposition nous avons essayé d'épuiser l'alumine au moyen de l'éther bouillant dans un appareil Soxhlet. Sans doute la séparation devient plus rapide, mais le rendement n'est pas amélioré.

En fin de compte, après de multiples essais, nous avons atteint un résultat bien plus satisfaisant *en agissant sur la quantité d'eau introduite*.

Nous avons déjà attiré l'attention sur ce fait que dans leur publication Piloty et Neresheimer indiquent qu'il faut ajouter la quantité théorique d'eau, soit deux fois le poids d'aluminium mis en œuvre, donc 12 gr. d'eau pour 6 gr. de métal.

Avant remarqué que, si au lieu d'employer cette quantité théorique d'eau on en ajoute davantage, l'alumine devient pulvérulente et très facilement essorable, nous avons, par tâtonnement, déterminé quelle était la quantité optima d'eau à faire intervenir et nous avons trouvé qu'elle était de trois fois la quantité théorique.

Dans ces conditions, l'alumine est essorable avec une extrême facilité et trois épuisements à l'éther bouillant suffisent pour extraire tous l'aminomalonate formé. *Le rendement se trouve ainsi porté à 65 % de la théorie.*

3° Il était intéressant de savoir si cette alumine pulvérulente ne se formerait pas plus facilement encore en utilisant *un solvant autre* que l'oxyde d'éthyle. Nous avons expérimenté l'oxyde de méthyle et d'isoamyle⁽²⁴⁾, l'anisol et quelques autres solvants ; mais cette substitution ne présente aucun avantage, ni dans le rendement ni dans l'extraction.

4° En ce qui concerne *la température la plus favorable* à la réduction, nous avons observé qu'il était absolument inutile de refroidir. La température d'ébullition de l'éther semblant être la plus avantageuse.

De l'étude systématique que nous venons d'exposer, il résulte que l'on dispose maintenant d'un mode opératoire relativement simple et suffisamment rapide pour réaliser la préparation de quantités notables d'aminomalonate d'éthyle.

Jusqu'à présent toutefois nous n'avons encore isolé cet éther qu'en passant par l'intermédiaire de ses sels, tels que chlorhy-

(24) En déterminant la solubilité de l'acide oxalique anhydre dans l'oxyde de méthyle et d'isoamyle, nous avons constaté qu'elle était de 0,94 0/0.

drate ou oxalate. Il était évidemment beaucoup plus intéressant de l'avoir directement lui-même.

Or c'est là un résultat facilement accessible et si les Auteurs qui nous ont précédé ne l'ont pas déjà atteint cela tient évidemment à ce qu'ils n'ont eu entre les mains que des quantités infimes de matière.

Au lieu de précipiter l'aminomalonate à l'état de sels par addition de gaz chlorhydrique ou d'acide oxalique à l'extrait éthéré des boues aluminiques, chassons au bain-marie le dissolvant de cet extrait éthéré et distillons dans le vide le liquide coloré en jaune constituant le résidu de cette évaporation. Après élimination de quelques gouttelettes d'éther et d'eau, l'aminomalonate passera très régulièrement et sans décomposition de 116° à 118° sous 12 m/m ou de 122° à 123° sous 16 m/m ainsi que nous l'avons déjà mentionné. Le reliquat laissé par cette distillation est négligeable.

Ces différents points étant acquis, *voici dans son ensemble, le mode opératoire auquel nous nous sommes définitivement arrêtés pour préparer l'aminomalonate d'éthyle :*

Dans un flacon à trois tubulures muni d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à robinet, on introduit 25 gr. d'isonitrosomalonate d'éthyle et 200 cm³ d'éther ordinaire. On prépare d'autre part, comme nous l'avons dit précédemment (v. page 28), de l'amalgame d'aluminium à partir de 6 gr. de métal employé sous forme de petites lamelles découpées dans des feuilles de 3/10 de millimètre ; on introduit cet amalgame dans le flacon qui contient la solution éthérée d'isonitrosomalonate et l'on met aussitôt l'agitateur mécanique en mouvement.

La réaction ne tarde pas à se déclarer et l'éther entre en ébullition ; lorsque cette ébullition devient moins vive on commence à introduire l'eau (36 gr.) en la laissant tomber goutte à goutte à l'aide de l'ampoule à robinet et en s'arrangeant de manière à maintenir l'éther en légère ébullition. Tout le succès de l'opération dépend de la façon dont on effectue cette introduction d'eau. Une addition trop forte au début arrête nettement la décomposition de l'amalgame, car l'alu-

minium est en quelque sorte « noyé ». Il ne faut pas non plus opérer trop lentement car, la réaction n'étant plus assez vive, une partie du métal reste inaltérée.

La durée optima est de 4 à 5 heures pour les quantités que nous avons adoptées, temps au bout duquel tout le métal est transformé et l'alumine rassemblée au fond du récipient sous forme d'un précipité pulvérulent grisâtre. Lorsqu'une couche de liquide bien clair surnage ce précipité la réaction est terminée.

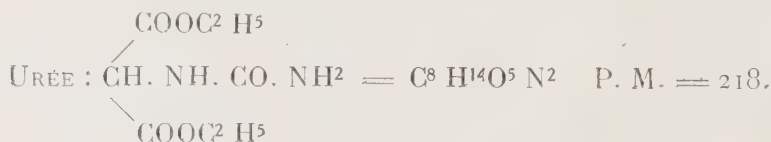
Le contenu du flacon, introduit dans un ballon à fond rond surmonté d'un long tube, est alors maintenu pendant quelques instants au bain-marie à la température d'ébullition de l'éther. On essore rapidement, reprend le résidu d'alumine par une nouvelle quantité d'oxyde d'éthyle qu'on porte à ébullition comme précédemment, essore à nouveau et recommence ce traitement encore une fois.

On réunit ensuite les extraits étherés, chasse le dissolvant et distille directement le résidu dans le vide en recueillant la fraction qui passe de 116° à 118° sous 12 m/m ou de 122° à 123° sous 16 m/m.

Ainsi que nous l'avons déjà dit le rendement net atteint 65 % de la théorie. Il est plus faible quand on part de quantités plus grandes que celles indiquées.

DERIVES IMMEDIATS DE L'AMINOMALONATE D'ETHYLE

Le groupement aminé qui figure dans la molécule de l'éther aminomalonique possède les propriétés habituelles de ce genre de groupement. En particulier il confère à ce composé des propriétés basiques très nettes et par suite, en dehors des sels tels que le chlorhydrate et l'oxalate dont nous avons déjà parlé, il peut fournir avec le cyanate de potassium, l'isocyanate de phényle et le chlorocarbonate d'éthyle, des dérivés bien cristallisés dont on trouvera la description ci-dessous :



JOHNSON et NICOLET ⁽²⁵⁾ ont déjà mentionné la formation de ce corps dans l'action du cyanate de potassium en solution aqueuse concentrée sur le chlorhydrate de l'aminomalonate. Nous l'avons préparé très commodément de la manière suivante :

L'aminomalonate étant dissous dans environ deux fois son poids d'acide acétique à 50 % ⁽²⁶⁾, on fait tomber par petites portions dans cette solution, en refroidissant et en agitant continuellement, un grand excès de cyanate de potassium pulvérisé ce qui donne lieu à un dégagement gazeux plus ou moins abondant.

Pendant toute la durée de l'opération, le mélange réactionnel doit présenter une réaction acide.

Quand tout le cyanate est introduit on laisse reposer pendant quelques heures et neutralise ensuite l'excès d'acide acétique par du carbonate de potassium solide. L'urée précipite bientôt : elle est pratiquement insoluble dans l'éther ou dans le benzène, aussi est-il inutile d'essayer de la séparer par extraction et l'on se contente de l'essorer. Après l'avoir abandonnée à l'air sur du papier filtre pour la sécher, on la fait cristalliser dans l'alcool absolu bouillant d'où elle se dépose par refroidissement sous forme de petits cristaux grenus qui fondent nettement à 169°.

En dépit de cristallisations répétées nous n'avons pu élever le point de fusion à 173° qui est celui qu'ont assigné Johnson et Nicolet au même composé.

Le rendement varie entre 50 et 70 % de la théorie suivant la pureté du cyanate utilisé.

ANALYSE :

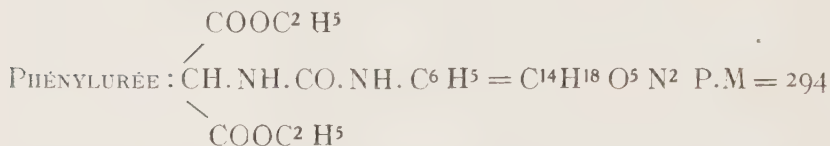
Pour C et H : Substance : 0 gr. 4744 : CO₂ = 0 gr. 2779 :
H₂O = 0 gr. 0999.

(25) JOHNSON et NICOLET, loc. cit.

(26) Nous rappellerons ici que l'emploi de ce dissolvant a déjà été préconisé dans des cas analogues par BAILEY et READ, J. Am. ch. Soc. (1915), t. 37, p. 1885.

Pour N : Substance : 0 gr. 2262 ; volume de gaz lu sur l'eau à 23° = 27 cm³ sous 750 m/m à 23°.

Trouvé	Calculé pour C ⁸ H ¹⁴ O ⁵ N ²
C : 44.29	44.0 %
H : 6.48	6.4 »
N : 13.16	12.8 »



Ce corps a déjà été décrit comme fondant à 112°-114° par Elisabeth STUART GATEWOOD ⁽²⁷⁾ qui l'a obtenu en traitant par l'isocyanate de phényle un mélange de chlorhydrate d'aminomalonate d'éthyle et de bicarbonate de sodium.

Nous l'avons préparé sans difficulté en ajoutant peu à peu à une solution d'aminomalonate dans l'éther anhydre la quantité calculée d'isocyanate de phényle préalablement dissous lui-même dans son poids d'éther anhydre.

Si la réaction est trop vive on agite et refroidit par un courant d'eau. Quelques heures après on ajoute un peu d'eau et on laisse reposer le tout pendant une journée environ pour permettre à l'isocyanate de phényle qui n'aurait pas réagi de se transformer en diphénylurée. On épuise alors plusieurs fois à l'éther ; élimine, s'il y a lieu, par filtration les traces de diphénylurée en suspension dans la solution étherée et chasse le dissolvant de cette dernière. Après refroidissement le résidu ne tarde pas à se solidifier. Par cristallisation dans un mélange d'alcool et de pétrole 60°-80° on obtient de fines aiguilles feutrées fondant à 117°, qui sont solubles dans l'éther ainsi que dans l'alcool ou le benzène, mais insolubles dans l'eau et dans le pétrole.

(27) ELISABETH STUART GATEWOOD. J. Am. Chem. Soc. (1925), t. 47, p. 2175.

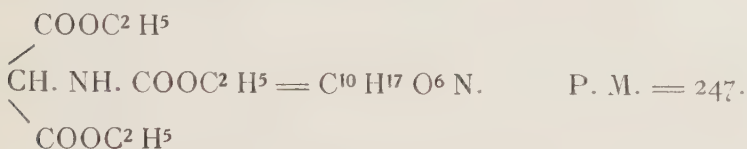
ANALYSE :

1) Pour C et H : Substance : 0 gr. 2126 ; $\text{CO}^2 = 0$ gr. 4460 ;
 $\text{H}^2\text{O} = 0$ gr. 1180.

Pour N : Substance : 0 gr. 2363 : Volume de gaz lu sur l'eau à
 $30^\circ = 20 \text{ cm}^3$, 7 sous 748 m/m, 5 à 24° .

Trouvé	Calculé pour $\text{C}^{14}\text{H}^{18}\text{O}^5\text{N}^2$
C : 57.21	57.1 %
H : 6.17	6.1 »
N : 9.28	9.5 »

Carbéthoxyl-aminomalonate d'éthyle.



Ce corps lui aussi a déjà été obtenu par Johnson et Nicolet à partir de l'éther chlorocarbonique et du chlorhydrate d'aminomalonate d'éthyle. Ces Auteurs le décrivent comme fondant à 63° . Nous l'avons aisément reproduit en faisant réagir l'éther chlorocarbonique en léger excès (6 gr. au lieu de 5 gr. = 0.05 M) sur l'aminomalonate 9 gr. (0.05 M) en présence de bicarbonate de sodium (15 gr. dans 75 gr. d'eau).

L'introduction du chlorocarbonate provoque un dégagement de gaz carbonique et une légère élévation de température. Il faut agiter pendant toute la durée de cette addition et bientôt on voit apparaître un volumineux dépôt blanc constitué par le dérivé carbéthoxylé dont la quantité augmente au fur et à mesure que se dégage le gaz carbonique.

Au bout de vingt-quatre heures, l'odeur de chlorocarbonate a disparue et il ne se dégage plus de gaz ; la réaction est donc achevée. On essore le précipité et le lave plusieurs fois à l'eau. Quant au liquide aqueux, il convient de l'épuiser plusieurs fois à l'éther, ce qui extrait encore une petite quantité de produit qu'on récupère en chassant le dissolvant.

Le dépôt solide obtenu par essorage est réuni au résidu de l'extract éthéré ; on sèche le tout dans le vide et épuise ensuite la masse avec de l'alcool absolu bouillant.

Si à la solution alcoolique ainsi obtenue on ajoute une grande quantité d'eau (au moins son propre volume), on obtient immédiatement la précipitation du carbéthoxyl-aminomalonate sous forme de fines aiguilles qui, après essorage et lavage à l'eau, fondent à 61°-62°. Elles sont très solubles dans l'alcool et dans l'éther mais peu solubles dans l'eau.

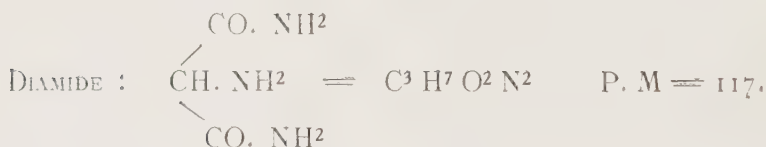
Rendement : 80 % de la théorie.

ANALYSE :

1) Pour C et H : Substance = 0 gr. 2698 ; CO² = 0 gr. 4826 ; H²O = 0 gr. 1670.

Pour N : Substance = 0 gr. 4382 ; Volume de gaz lu sur l'eau à 16° = 21 cm³, 1 sous 762 m/m, 4 à 15s.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁰ H ¹⁷ O ⁶ N
C : 48.78	48.6 %
H : 6.87	6.9 »
N : 5.79	5.6 »



Déjà préparé par Piloty et Neresheimer par action de l'ammoniaque aqueuse sur le chlorhydrate de l'aminomalonate, ce diamide fondrait d'après ces Auteurs à 192° avec décomposition.

Nous l'avons obtenu en traitant l'aminomalonate libre par une solution aqueuse saturée à 0° de gaz ammoniac dans laquelle ce dernier se dissout avec une légère élévation de température. Peu de temps après l'amide commence à précipiter en petits flocons et après quelques heures on observe la formation d'un abondant dépôt

blanc. On l'essore et le lave avec un peu d'alcool absolu. Par cristallisation dans l'alcool dilué on obtient l'aminodiamide sous forme de petits cristaux sablonneux qui fondent à 197° , sont facilement solubles dans l'eau chaude, assez difficilement dans l'eau froide, très peu solubles dans l'alcool et insolubles dans l'éther.

Le rendement est de 90 % de la théorie.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = Ogr. 2543 ; CO^2 = Ogr. 2817 ;
 H^2O = O gr. 1390.

Pour N : Substance = Ogr. 1681 ; volume de gaz lu sur l'eau à 27° = 55 cm^3 , 5 sous 750 m^{m} à 25° .

Trouvé	Calculé pour $\text{C}^3\text{H}^7\text{O}^2\text{N}^2$
C : 30.90	30.8 %
H : 6.21	6.0 »
N : 35.64	35.9 »

CHAPITRE II

ETUDE DE L'ETHER AMINOMALONIQUE

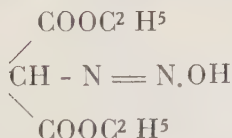
Etant données les difficultés que présentait la préparation de l'aminomalonate d'éthyle on devine aisément que les connaissances acquises sur ce corps devaient se trouver dans un stade peu avancé.

En effet, loin de constituer une étude d'ensemble systématique, les rares travaux qui ont été publiés sur ce composé montrent plutôt qu'on s'était rendu compte de l'importance qu'il pouvait présenter en tant qu'agent de synthèse et à plusieurs reprises on avait effectivement tenté de l'utiliser dans différentes réactions. Mais les petites quantités de produit qu'on pouvait alors avoir entre les mains — et à l'état de chlorhydrate seulement — rendaient impossible un travail de longue haleine.

On se trouve par suite uniquement en présence de tentatives isolées qui, pour la plupart, sont restées infructueuses.

Voici un aperçu de tout ce qui, à notre connaissance, avait été fait dans cette direction :

Piloty et Neresheimer, qui les premiers s'étaient occupés de cette question, ont essayé de diazoter le groupement aminé et de transformer ainsi l'aminomalonate en éther diazomalonique.



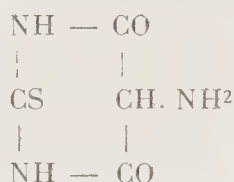
Dans ce but il firent réagir, sur le chlorhydrate de l'aminomalonate, l'acide nitreux naissant provenant de l'action de l'acide sulfurique étendu sur le nitrite de sodium.

Après épuisement à l'éther et évaporation du dissolvant, ils obtinrent une masse jaune sirupeuse qu'ils estimèrent être consti-

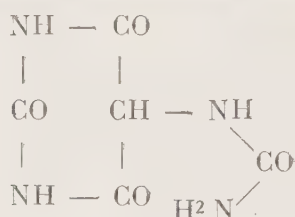
tuee par de l'éther diazomalonique, bien que la façon dont se comporte cette masse jaune vis-à-vis de divers agents physiques et chimiques fut nettement différente de la façon dont se comporte l'éther diazoacétique. Les Auteurs se contentèrent de faire cette remarque et ne poursuivirent pas plus loin leur travail.

En 1914, Johnson et Nicolet furent amenés à employer le chlorhydrate de l'aminomalonate pour arriver aux pyrimidines dont ils s'occupaient alors.

Après avoir montré que l'hydrogène sulfuré en milieu alcalin pouvait être utilisé pour transformer l'isonitrosomalonate en aminomalonate d'éthyle, ils préparèrent quelques dérivés immédiats de ce dernier éther (urée, carbéthoxyl-aminomalonate) et finalement en condensant son chlorhydrate avec la thiourée en présence d'éthylate de sodium, obtinrent avec de bons rendements le 2-thiouramile :



Devant un pareil résultat, il était particulièrement tentant d'essayer de condenser l'urée de l'aminomalonate avec l'urée elle-même ce qui aurait conduit directement à l'acide pseudo-urique :



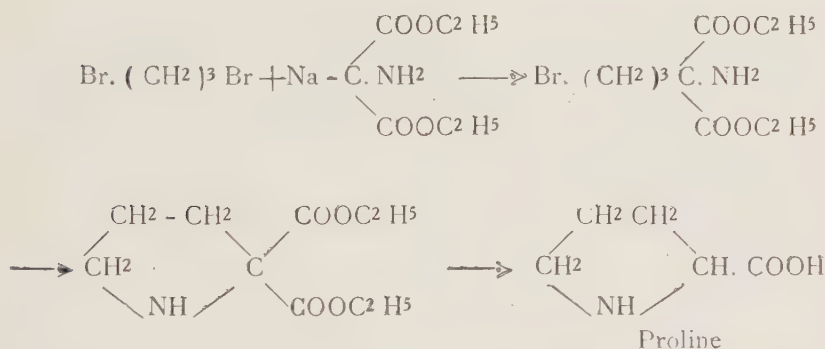
Johnson et Nicolet essayèrent effectivement de réaliser cette condensation en présence d'éthylate de sodium, mais ils éprouvèrent un échec complet qu'ils attribuèrent, en partie tout au moins, à la totale insolubilité du dérivé sodé dans l'alcool.

Petochin apporta en 1923 une très intéressante contribution à

l'étude de l'éther aminomalonique. Tenant compte de ce fait que dans la molécule de ce composé il existe encore un atome d'hydrogène « malonique », Putochin pensa que cet atome d'hydrogène serait lui aussi remplaçable par un atome de sodium. On devait ainsi, par conséquent, pouvoir obtenir la sodaminomalonate d'éthyle qui serait à son tour capable de réagir sur les dérivés halogénés à la façon d'un alcoylmalonate sodé ordinaire.

L'Auteur fut ainsi amené à faire réagir le bromure de triméthylène sur l'aminomalonate sodé préparé à partir du chlorhydrate. Il parvint de la sorte, après une longue suite d'opérations, à réaliser une nouvelle synthèse de la proline.

On peut schématiser de la façon suivante les différentes phases de cette réaction :



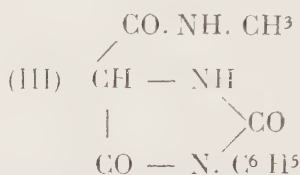
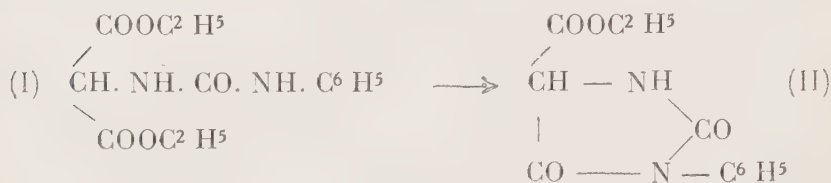
Putochin, faute de matière première sans doute, ne chercha pas à généraliser ce moyen de synthèse et d'utiliser dans d'autres essais l'aminomalonate sodé.

Finalement en 1925, l'éther aminomalonique, toujours à l'état de chlorhydrate, fut mis à profit par Elisabeth STUART GATEWOOD (1) dans une tentative de préparation de la 3-phénylhydantoïlméthylamide.

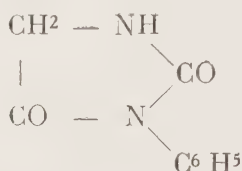
Après avoir (par action de l'isocyanate de phényle, sur l'éther

(1) ELIZABETH STUART GATEWOOD, loc. cit.

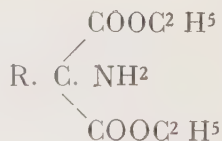
aminomalonique) obtenu la phenylurée correspondante (I) cet Auteur essaya de réaliser la fermeture, peu probable d'ailleurs, de ce dérivé en phenylhydantoïne carboxylé (II) ce qui aurait permis par la suite d'arriver au composé désiré (III).



Mais en dépit des nombreux essais qu'il effectua pour obtenir le composé (II) il n'aboutit qu'à des insuccès. Entre autres par chauffage du corps (I) avec de l'acide chlorhydrique à 20 % il n'obtint que la 3-phénylhydantoïne (Réaction de MOUNEYRAT) :



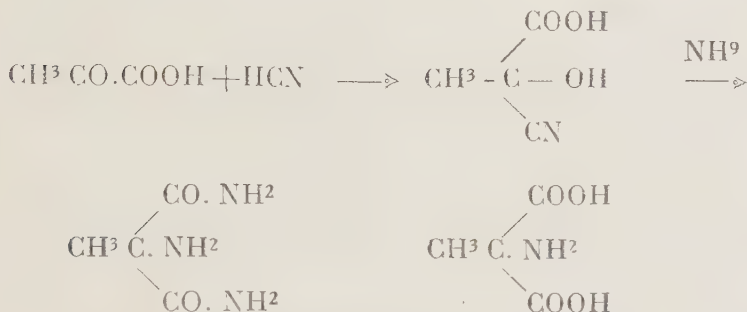
Ainsi que nous le verrons par la suite aucun *ether* aminoalcoyl-malonique du type :



n'était connu et par conséquent aucune méthode de préparation n'en a été donnée.

Nous devons cependant mentionner que les acides α -aminométhyl- et éthyl-maloniques avaient été déjà décrits.

Le premier fut obtenu par KÖRNER et MENOZZI ⁽²⁾ en saponifiant par la baryte le diamide résultant de l'action successive de l'acide cyanhydrique et de l'ammoniaque sur l'acide pyruvique :



Cet acide α -aminométhylmalonique se décompose, par chauffage à 100° ou bien par ébullition avec de l'eau, en dégagant du gaz carbonique et en se transformant en alanine.

Quant au second, l'acide α -aminoéthylmalonique, LUTZ ⁽³⁾ lui donna naissance en soumettant l'acide α -bromoéthylmalonique à l'action de l'ammoniaque méthylalcoolique.

Par chauffage à 125° il se décompose, lui aussi, en fournissant l'acide α -aminobutyrique.

Chacun de ces deux corps avait donc été préparé par une méthode particulière. A part leur transformation en α -aminoacides aucune réaction n'avait été étudiée et l'on n'avait, en particulier, effectué aucune tentative pour les étherifier.

(2) KÖRNER MENOZZI. *Gaz. Chim. Ital.* (1887), t. 17, p. 426.

(3) LUTZ. *Ber. D. ch. G.* (1902), t. 35, p. 2553.

ACTION DES IODURES ET BROMURES ALCOOLIQUES

SUR L'AMINOMALONATE SODE

Putochin ayant, ainsi que nous venons de le rappeler, réussi à condenser le bromure de triméthylène avec l'éther aminomalonique par l'intermédiaire du dérivé sodé de ce dernier, nous nous sommes inspirés de ce résultat pour faire réagir sur ce même dérivé sodé divers composés halogénés, ce qui devait nous conduire à des éthers aminomaloniques substitués au carbone.

Nous avons l'avantage sur notre devancier d'avoir entre les mains l'éther aminomalonique *lui-même*, alors qu'il n'avait eu que son chlorhydrate. Nous pouvions par conséquent espérer que la préparation du dérivé sodé se ferait dans des conditions plus satisfaisantes, ce que l'expérience a confirmé.

Préparation du sodaminomalonate d'éthyle et des éthers aminoalcoylmaloniques.

Le dérivé sodé de l'aminomalonate d'éthyle s'obtient aisément soit au moyen de l'éthylate de sodium, en milieu alcoolique, soit au moyen du sodium en fils au sein d'un éther-oxyde anhydre.

Chacun de ces deux procédés présente des avantages et des inconvénients. On devra dès lors fixer son choix, sur l'un ou sur l'autre, suivant le genre de condensation qu'on désire réaliser et suivant le milieu réactionnel dans lequel on se placera finalement.

Si l'on veut opérer en milieu alcoolique, on dilue d'une part l'aminomalonate dans environ deux fois son poids d'alcool absolu et l'on dissout d'autre part la quantité nécessaire de sodium dans environ quinze fois son poids d'alcool absolu. Quand la solution d'éthylate est prête, on l'ajoute par petites portions à la solution d'éther aminomalonique. Le mélange ne tarde pas à se colorer en rouge. Bientôt apparaît un précipité jaune dont la quantité augmente rapidement et qui se rassemble au fond du récipient. Ce précipité est constitué par le dérivé sodé. Tout l'éthylate étant

introduit, on laisse encore en repos pendant une heure environ pour permettre à la réaction de s'achever et on introduit ensuite le dérivé halogéné. Cette opération s'effectue avantageusement dans une forte bouteille en verre, de grandeur appropriée, qui peut être hermétiquement bouchée et que l'on chauffe au bain d'eau salée pendant plusieurs heures.

Si l'on juge nécessaire d'opérer au sein de l'oxyde d'éthyle anhydre, on prépare le dérivé sodé de la façon suivante :

L'éther aminomalonique étant dissous dans environ cinq ou six fois son poids d'oxyde d'éthyle anhydre, on file dans cette solution la quantité voulue de sodium.

L'attaque commence aussitôt, et l'on voit se dégager de petites bulles d'hydrogène sur toute la surface du métal.

Au bout de vingt-quatre heures, le sodium a complètement disparu ; le ballon contient un dépôt pulvérulent jaune constitué par le dérivé sodé prêt pour être traité par l'éther halogéné.

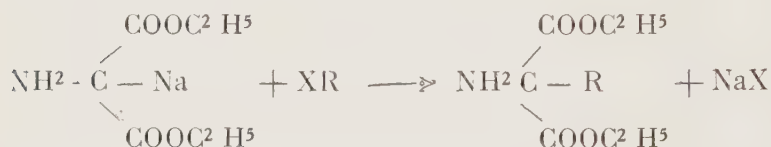
Evidemment, la préparation du dérivé sodé dans l'oxyde d'éthyle anhydre présente l'avantage de la simplicité surtout au point de vue des traitements ultérieurs, mais il faut que la condensation que l'on désire effectuer soit susceptible de se réaliser à froid ou tout au moins à la température d'ébullition de l'éther, ce qui n'est pas toujours le cas.

En substituant à l'oxyde d'éthyle, l'oxyde de méthyle et d'isoamyle, par exemple, lequel bout à 91° on a la possibilité de pouvoir chauffer au bain d'eau salée comme avec l'alcool. Par contre, le dérivé sodé se fait plus difficilement dans ce dissolvant que dans l'oxyde d'éthyle; l'attaque du métal est moins énergique et exige, pour être totale, deux ou trois fois plus de temps qu'au sein de l'oxyde d'éthyle.

En essayant d'utiliser comme dissolvant l'oxyde de n-butyle ($E = 140^\circ$), on constate que l'attaque n'a plus lieu du tout et que le sodium reste inaltéré. Nous n'avons pas jugé à propos de faire intervenir la chaleur pour tenter d'activer cette réaction.

On peut donc conclure de ces observations que plus le poids moléculaire de l'oxyde en jeu est élevé, plus est ralentie la formation du dérivé sodé.

Parmi les dérivés halogénés que nous pouvions faire réagir sur l'aminomalonate sodé, nous avons choisi d'abord l'iodure d'isobutyle, le bromure d'allyle et le bromure de benzyle. Dans tous ces cas nous avons constaté que la réaction a lieu normalement et qu'on obtient aisément ainsi les éthers α -aminoalcoylmaloniques ⁽³⁾ conformément au schéma :



Les rendements atteignent 50 % de la théorie, c'est-à-dire qu'ils sont comparables à ceux que fournissent d'ordinaire toutes les condensations intéressant le deuxième atome d'hydrogène mobile de l'éther malonique.

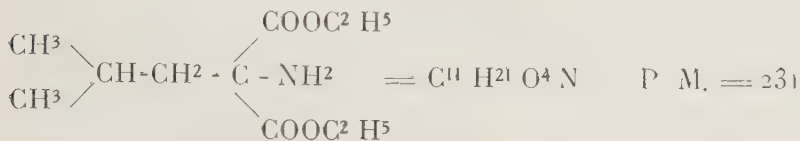
Les éthers α -aminoalcoylmaloniques sont des liquides généralement distillables dans le vide sans décomposition appréciable. Leurs points d'ébullition sont bien nets quoique assez rapprochés les uns des autres comme cela se passe aussi dans la série des éthers alcoylmaloniques.

Quand ils viennent d'être distillés, ces éthers aminés sont incolores, mais ils jaunissent au contact de l'air. Le groupement aminé qu'ils possèdent leur confère des propriétés nettement basiques, aussi donnent-ils des dérivés bien cristallisés avec le cyanate de potassium en milieu acide et avec l'isocyanate de phényle.

(4) R. LOCQUIN et V. CÉPCHÉZ. *Bu'l. Soc. Chim.*, (1928), t. 43, p. 932.

On trouvera ci-dessous la description des corps que nous avons préparés :

1) *Ether* α -aminoisobutylmalonique.



L'éther α -aminoisobutylmalonique s'obtient en faisant réagir l'iodure d'isobutyle sur l'éther aminomalonique sodé soit en milieu alcoolique, soit dans l'oxyde de méthyle et d'isoamyle; les rendements sont sensiblement les mêmes.

Dans le premier cas, on ajoute à 34 gr. (0,2 M) d'éther aminomalonique dissous dans 60 gr. d'alcool absolu et contenus dans une petite bouteille en verre épais, la solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 4 gr. 6 (0,2 At) de métal, dissous dans environ 60 gr. d'alcool absolu.

Quand le dérivé sodé est prêt, on introduit 37 gr. (0,2 M) d'iodure d'isobutyle. La bouteille est alors soigneusement bouchée et chauffée au bain d'eau salée jusqu'à ce que le liquide présente une réaction neutre, ce qui nécessite 10-12 heures de chauffage. A ce moment, l'iodure de sodium formé est rassemblé au fond du récipient et le liquide surnageant présente une coloration jaune-rougeâtre.

On se débarrasse de la plus grande partie de l'alcool par distillation sous un vide partiel et l'on reprend le résidu par de l'eau en quantité tout juste nécessaire pour dissoudre le résidu salin. La solution aqueuse est épuisée trois ou quatre fois à l'éther; les solutions éthérées sont ensuite bien lavées à l'eau et après élimination du dissolvant on distille le résidu dans le vide.

L'éther α -aminoisobutylmalonique passe à 136° sous 14^{mm}, ou à 132° sous 11^{mm}, sans décomposition et sans résidu. C'est un liquide incolore, facilement soluble dans les solvants organiques mais moins soluble dans l'eau que ne l'est l'éther aminomalonique lui-même.

Dans le deuxième cas, en utilisant l'oxyde de méthyle et d'isoamyle, le mode opératoire est le même, sauf naturellement en ce qui concerne la préparation du dérivé sodé. A la fin de la réaction, on passe le contenu de la bouteille dans un décanteur et lave la couche d'oxyde plusieurs fois avec de petites quantités d'eau pour la débarrasser de toute trace de sels métalliques. Il est bon d'épuiser ensuite encore une ou deux fois la couche aqueuse avec de petites quantités d'oxyde de méthyle et d'isoamyle afin d'extraire tout l'éther aminé qui pourrait rester en dissolution.

Les extraits étherés sont alors réunis, le dissolvant chassé et le résidu distillé dans le vide.

Le rendement est de 55 % de la théorie.

ANALYSE :

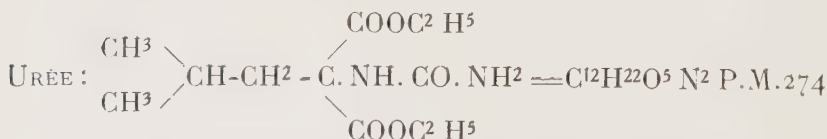
Pour C et H : Substance = 0 gr. 2644; CO² = 0 gr. 5559 ; H²O = 0 gr. 2214.

Pour N : substance = 0 gr., 2653 ; volume de gaz lu sur l'eau à 25° = 15 cm³, 1 sous 746 m/m à 22°.

Trouvé	Calculé pour C ¹¹ H ²¹ O ⁴ N
C : 57.03	57.14 %
H : 9.30	9.09 »
N : 6.17	6.01 »

RÉFRACTION MOLÉCULAIRE : N_D¹⁵ = 1.4371 ; D₄¹⁵ = 1.0109

R. M. observée = 59.93 ; Calculée = 59.75.



L'action du cyanate de potassium sur l'aminoisobutylmalonate d'éthyle, en milieu acétique, fournit avec de bons rendements l'urée correspondante dont la formule figure ci-dessus. Après cristallisation dans l'alcool ordinaire elle se présente sous la forme de fines aiguilles qui fondent à 194°, sont insolubles dans l'eau

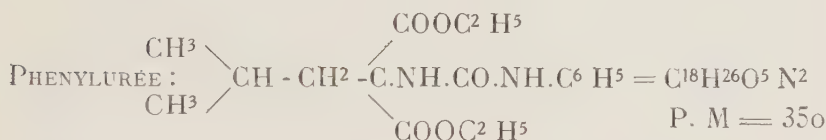
froide, peu solubles dans l'eau bouillante, insolubles dans le pétrole, très peu soluble dans l'éther, mais très solubles dans l'alcool absolu.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 1655 ; CO² = 0 gr. 3181 ; H²O = 0 gr. 1237.

Pour N : Substance = 0 gr. 2036 ; volume de gaz lu sur l'eau à 25° = 10 cm³, 3 sous 747 m/m à 22°.

Trouvé	Calculé pour C ¹² H ²² O ⁵ N ²
C : 52.42	52.55 %
H : 8.30	8.02 »
N : 10.31	10.21 »



En faisant réagir, au sein de l'oxyde d'éthyle anhydre, l'isocyanate de phényle sur l'aminoisobutylmalonate d'éthyle et en achevant le traitement de la même manière que celle que nous avons exposée à propos de la préparation de la phénylurée de l'aminomalonnate, on obtient avec un rendement de 70 % de la théorie la *phénylurée* de l'éther aminoisobutylmalonique. Cristallisée dans un mélange de benzine et de pétrole, elle se dépose en aiguilles qui fondent à 128°, sont insolubles dans le pétrole 60°-80° solubles dans l'eau à l'ébullition seulement, assez solubles dans l'oxyde d'éthyle et très solubles dans l'alcool absolu.

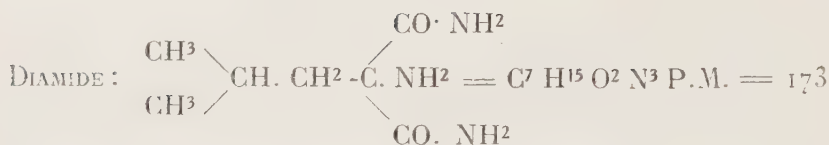
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2123 ; CO² = 0 gr. 4795

H²O = 0 gr. 1441.

Pour N : Substance = 0 gr. 2229 ; volume de gaz lu sur l'eau à 20° = 15 cm³, 8 sous 751 m/m à 13°.

Trouvé	Calculé pour $C^{18}H^{26}O^5N^2$
C : 61.60	61.71 %
H : 7.54	7.42 »
N : 7.95	8.00 »



L'éther aminoisobutylmalonique (2 gr.) est mélangé, dans un petit flacon, avec 8 gr. d'une solution d'ammoniaque aqueuse saturée de gaz à la température de 0°. L'éther étant insoluble dans la solution ammoniacale, on ajoute quelques gouttes d'alcool et on agite énergiquement. Au bout de vingt-quatre heures, le diamide précipite; on l'essore et le lave avec un peu d'eau. Par cristallisation dans un mélange de pétrole 60°-80° et d'alcool, on l'obtient sous la forme d'une poudre blanche microcristalline fondant à 153°, point de fusion qui n'est pas modifié par une nouvelle cristallisation dans l'alcool ordinaire.

Ce diamide n'est soluble dans l'eau et dans l'alcool qu'à l'ébullition de ces dissolvants; il est insoluble dans l'éther.

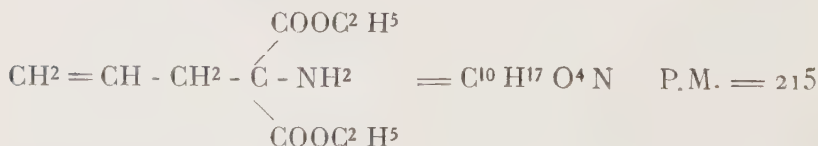
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2124 ; CO^2 = 0 gr. 3749 ; H^2O = 0 gr. 1701.

Pour N : Substance = 0 gr. 1416; volume de gaz lu sur l'eau à 11° = 28 cm³, 9 sous 751 m/m, 8 à 12°.

Trouvé	Calculé pour $C^7H^{15}O^2N^3$
C : 48.14	48.5 %
H : 8.89	8.7 »
N : 23.92	24.27

2) Ether α aminoallylmalonique.



Le dérivé sodé est préparé à partir de 28 gr. (0,16 M) d'aminomalonate, dissous dans 60 gr. d'alcool absolu, auquel on ajoute l'éthylate obtenu par dissolution de 3 gr. 5 de sodium dans 50 gr. d'alcool absolu. On introduit ensuite 19 gr. (0,16 M) de bromure d'allyle, ce qui provoque une forte élévation de température; le précipité constitué par le dérivé sodé se dissout, mais on n'observe la formation de bromure de sodium qu'après avoir chauffé pendant quelques heures au bain d'eau salée. Le mélange contenu dans la bouteille présente alors au tournesol une réaction sensiblement neutre.

Après le traitement habituel à l'eau, etc..., le résidu laissé après l'évaporation du dissolvant est distillé dans le vide.

L'éther α -aminoallylmalonique passe à 132°-133° sous 15 mm. ou 134°-135° sous 17 mm. C'est un liquide légèrement visqueux à odeur faiblement allylique, très peu soluble dans l'eau mais soluble dans tous les dissolvants organiques y compris l'éther de pétrole.

ANALYSE :

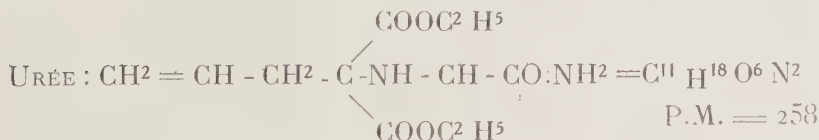
Pour C et H : Substance = 0 gr. 2698 ; CO² = 0 gr. 5513 ; H²O = 0 gr. 1937.

Pour N : Substance = 0 gr. 2073; volume de gaz lu sur l'eau à 21° = 11 cm³ 8 sous 751 mm. 6 à 19°.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁰ H ¹⁷ O ⁴ N
C : 55.73	55.8 %
H : 7.97	7.9 »
N : 6.36	6.5 »

RÉFRACTION MOLÉCULAIRE : N_D²⁰ = 1.4442; D₄²³ = 1.039

R. M. observée = 55.00, calculée = 54.67.



En faisant réagir le cyanate de potassium sur l'éther α -aminoallylmalonique en milieu acétique on obtient aisément l'urée

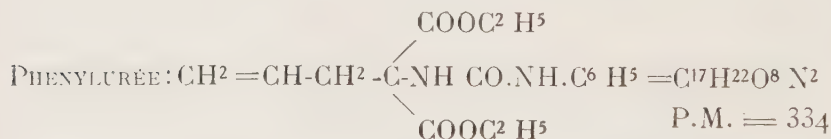
correspondante qu'on fait cristalliser dans un mélange d'alcool absolu et de pétrole 60°-80°. Elle se présente alors sous la forme de fines aiguilles qui fondent à 173°-174°. Insoluble dans le pétrole 60°-80° et dans l'éther anhydre, cette urée est soluble dans le benzène et encore plus dans l'alcool absolu. Elle ne se dissout dans l'eau qu'à l'ébullition de cette dernière et recristallise immédiatement dès que la solution se refroidit.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2094 ; CO² = 0 gr. 3943 ; H²O = 0 gr. 1343.

Pour N : Substance = 0 gr. 2187 ; volume de gaz lu sur l'eau à 25° = 21 cm³, 6 sous 750 mm à 22°.

Trouvé	Calculé pour C ¹¹ H ¹⁸ O ⁵ N ²
C : 51.35	51.16 %
H : 7.12	7.00 »
N : 10.78	10.85 »



L'introduction de la solution étherée d'isocyanate de phényle dans l'éther aminé, dissous lui-même dans de l'oxyde d'éthyle anhydre, provoque une élévation de température qui entraîne l'ébullition du dissolvant. Il faut donc refroidir soigneusement pendant toute la durée de la réaction. Quand tout le réactif est introduit, on observe l'apparition de fines aiguilles qui finissent par occuper toute la masse.

Au bout de vingt-quatre heures la réaction est achevée et le dépôt solide est introduit dans un cristallisateur pour permettre à l'éther de s'évaporer. Quand le produit est bien sec on le fait cristalliser dans un mélange d'alcool et de pétrole. Il se dépose en belles aiguilles fondant à 113°, qui sont très solubles dans l'alcool absolu, solubles dans l'éther, beaucoup moins dans le pétrole et insolubles dans l'eau.

ANALYSE .

Pour C et H : Substance = 0 gr. 1950 ; CO² = 0 gr. 4356 ; H²O = 0 gr. 1180.

Pour N : Substance = 0 gr. 2212 ; volume de gaz lu sur l'eau à 23° = 16 cm³ 9 sous 755 mm. à 25°.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁷ H ²² O ⁵ N ²
C : 60.92	61.07 %
H : 6.72	6.58 »
N : 8.48	8.38 »

Tentative de préparation du dérivé benzoylé.

A un mélange d'éther α -aminoallylmalonique et de pyridine dans l'éther anhydre, on ajoute la quantité calculée de chlorure de benzoyle. La réaction dégage de la chaleur et le chlorhydrate de pyridine se précipite aussitôt. Quelques heures après on reprend par l'eau et on extrait la solution aqueuse plusieurs fois à l'oxyde d'éthyle. L'extrait étheré est lavé à l'acide chlorhydrique à 10 % (d = 1.015 environ) et ensuite à l'eau. Par évaporation du dissolvant, nous avons ainsi obtenu un résidu huileux que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser et dont nous nous sommes désintéressés.

Tentative de préparation de l'amide.

Quand on ajoute l'éther α -aminoallylmalonique à une solution aqueuse d'ammoniaque saturée à 0°, il n'y a pas dissolution, même après agitation énergique. Il faut attendre quelques jours pour avoir une liqueur homogène, mais par la suite, on n'observe pas la précipitation de l'amide comme dans les cas précédents. En chassant l'ammoniaque sous pression réduite, on obtient un résidu pâteux dont nous n'avons rien pu tirer.

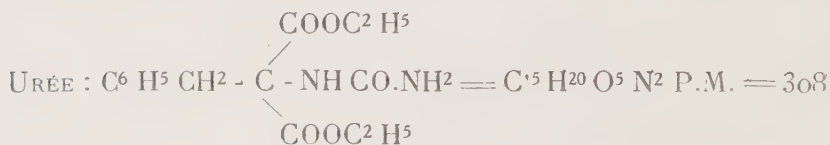
3) Ether α -aminobenzylmalonique.



Ce composé doit prendre naissance dans l'action du bromure de benzyle sur l'aminomalonate sodé, mais ayant constaté que la condensation a lieu à froid, nous avons jugé avantageux de l'effectuer au sein de l'oxyde d'éthyle.

On part de 28 gr. (0,16 M) d'aminomalonate dissous dans 100 gr d'éther anhydre et de 3 gr. 6 de sodium en fils. On ajoute ensuite 27 gr. (0,16 M) de bromure de benzyle et — en maintenant la masse réactionnelle à la température d'ébullition de l'éther — on agite continuellement à l'aide d'une turbine à eau. Au bout de huit heures, le dépôt solide est devenu blanc et une prise d'essai ne donne sur le papier de tournesol qu'une très faible réaction alcaline. On considère alors la réaction comme finie. Après traitement à l'eau, etc..., on obtient ainsi un résidu huileux jaune que nous avons vainement essayé de distiller dans le vide, car ce traitement provoque une décomposition. Ne pouvant utiliser la distillation, nous avons essayé de purifier ce produit en le dissolvant dans l'acide chlorhydrique à 30 % et en le reprécipitant de sa solution chlorhydrique par neutralisation de celle-ci au moyen d'ammoniaque. Par épuisement à l'éther de la liqueur ammoniacale, on extrait une huile incristallisable même après l'avoir séchée en la chauffant pendant quelque temps à 100° dans le vide. Elle est vraisemblablement constituée par l'*éther α -aminobenzylmalonique brut* dont le rendement dépasse 60 % de la théorie.

Nous avons pensé que l'analyse de ce produit brut n'aurait pas grande signification et nous nous sommes contentés de le transformer en urée et diamide correspondants qui, eux, sont des produits bien définis.



Le cyanate de potassium en solution acétique réagit normalement sur l'éther brut précédemment mentionné en donnant

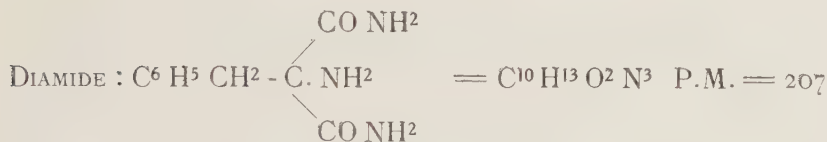
l'urée qui se sépare aussitôt. On la fait cristalliser dans l'éther acétique où elle se dissout assez bien à chaud; par refroidissement, se sépare une poudre microcristalline fondant à 234° qui est insoluble dans l'éther et dans le benzène, mais soluble dans l'alcool ainsi que dans l'eau à l'ébullition.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2292 ; CO² = 0 gr. 4902 ; H²O = 0 gr. 1371.

Pour N : Substance = 0 gr. 2523; volume de gaz lu sur l'eau à 18° = 20 cm³, 1 sous 747 mm. 5 à 20°.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁵ H ²⁰ O ⁵ N ²
C : 58.33	58.44 %
H : 6.64	6.48 »
N : 9.07	9.09 »



L'éther aminobenzylmalonique brut (5 gr.) agité avec un excès (20 gr.) d'ammoniaque aqueuse saturée à 0° donne lieu à la précipitation d'un produit pâteux qui demande plusieurs jours pour se transformer en un dépôt cristallin. On l'essore et le fait cristalliser dans l'alcool ordinaire. On obtient ainsi de petites paillettes fondant à 156° qui sont insolubles dans l'éther, assez solubles dans l'alcool absolu même à froid et solubles dans l'eau, mais à l'ébullition de celle-ci seulement.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2187 ; CO² = 0 gr. 4650 ; H²O = 9 gr. 1250.

Pour N : Substance = 0 gr. 1623; volume de gaz sur l'eau à 17° = 27 cm³, 7 sous 750 mm. 5 à 18°.

Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{13}O^2N^3$
C : 57.99	38.0 %
H : 6.35	6.3 »
N : 20.11	20.3 »

Tentative de préparation de la phénylurée.

L'action de l'isocyanate de phényle sur l'éther aminobenzylmalonique ne donne, après tous les traitements nécessaires, qu'un produit huileux que nous n'avons pu faire cristalliser.

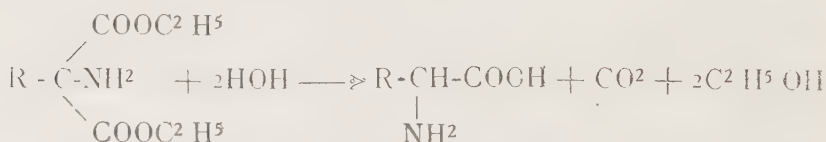
SAPONIFICATION DES ETHERS α -AMINOALCOYLMALONIQUES

OBTENTION DES ACIDES α -AMINES

Les éthers α -aminoalcoylmaloniques dont nous venons de décrire quelques termes sont facilement transformables en acides α -aminés.

Il suffit pour cela de les saponifier en les chauffant à l'autoclave pendant six ou huit heures à 150° en présence d'un grand excès d'eau (environ vingt fois leur poids) ou bien en les faisant bouillir à reflux avec de l'acide chlorhydrique à 10 % ($d = 1.015$ environ).

Par perte de gaz carbonique on obtient ainsi dans d'excellentes conditions les acides α -aminés correspondants formés conformément au schéma :



Etant donné que la préparation des éthers α -aminoalcoylmaloniques est relativement aisée, nous disposons ainsi d'un rapide et sûr moyen de synthèse des acides α -aminés de ce

genre, moyen qui complète heureusement ceux dont on disposait déjà et qui étaient en général plus compliqués.

Quand on utilise l'eau surchauffée à 150° comme agent de saponification, on obtient directement l'acide α -aminé désiré par simple évaporation du liquide dans une capsule au bain-marie. Si l'opération a été effectuée dans un autoclave en bronze, il est parfois utile, avant d'évaporer l'eau, de faire passer dans la solution un courant d'hydrogène sulfuré pour décomposer les traces de sels de cuivre qui ont pu se former et l'on ne concentre alors qu'après avoir filtré le sulfure de cuivre qui s'est précipité.

Même quand on part d'un éther aminoalcoylmalonique très pur, et bien qu'on ne fasse intervenir aucun autre réactif, les acides aminés obtenus de cette manière sont toujours plus ou moins colorés en jaune brun.

Pour les avoir incolores, il faut les redissoudre dans une assez grande quantité d'eau, faire bouillir cette solution avec du noir végétal (charbon de peuplier), la filtrer et l'évaporer à nouveau. Les produits obtenus sont alors tout à fait incolores. Pour les réactions habituelles, telles que les éthérifications par exemple, cette décoloration sur le charbon est tout à fait superflue.

Quand on utilise l'acide chlorhydrique dilué bouillant comme agent de saponification, l'opération est plus compliquée en ce sens qu'on obtient alors les acides aminés à l'état de chlorhydrates qu'il faut ensuite décomposer au moyen d'un alcali. Or, les acides α -aminés sont en général extrêmement solubles dans l'eau et il est alors difficile de les isoler du milieu salin dans lequel ils se trouvent. Néanmoins ce mode opératoire peut être avantageusement employé lorsque l'acide doit être éthérifié ou bien encore lorsqu'on a affaire à un corps peu soluble dans l'eau, tel que la phénylalanine par exemple.

Voici quelques-unes des saponifications que nous avons réalisées :

1° Obtention du glyocolle par saponification de l'aminomalonate d'éthyle

a) Saponification par l'eau surchauffée.

25 gr. d'aminomalonate fournissent 9 gr. 5 de glyocolle brut au lieu des 10 gr. 5 qu'exige la théorie. Nous avons identifié cet aminoacide en le transformant en chlorhydrate de son éther éthylique ou chlorhydrate de glycocollate d'éthyle :



Il suffit pour cela de le chauffer avec dix fois son poids d'alcool saturé de gaz chlorhydrique; quand tout est dissous, on évapore une partie de l'alcool et laisse refroidir. Il se produit ainsi un abondant dépôt de fines aiguilles qu'on essore et qui, après recristallisation dans l'alcool absolu, fondent à 144°, point de fusion du chlorhydrate de glycocollate d'éthyle.

b) Saponification par l'acide chlorhydrique à 10 %.

On la réalise en faisant bouillir à reflux l'aminomalonate avec dix fois son poids d'acide chlorhydrique à 10 % (d = 1.015 environ). Quand il ne se dégage plus de gaz carbonique, la réaction est terminée. On évapore à petit volume et par refroidissement le résidu se prend en masse. Par cristallisation dans l'alcool à 80 % environ, on obtient un produit cristallisé en magnifiques aiguilles fondant à 185° et insolubles dans l'alcool absolu à froid, très peu à chaud, facilement solubles dans l'eau. La solution aqueuse donne un abondant précipité au contact d'une solution de nitrate d'argent.

Ainsi qu'en témoigne l'analyse ci-dessous, ces cristaux fondant à 185° sont constitués par un *chlorhydrate de glyocolle* et nous avons été étonnés de ne trouver dans la littérature aucune indication sur le point de fusion des sels de cette nature.

D'après HORSFORD (4), il existerait toute une série de chlorhy-

(4) HORSFORD. Ann. Chem. (1846), t. 60, p. 15.

drates de glycocolle renfermant des proportions diverses d'acide aminé et d'acide chlorhydrique. Cet Auteur a décrit, entre autres sels, sans en signaler le point de fusion, un « chlorhydrate basique » correspondant à $2 \text{NH}^2\text{-CH}^2\text{COOH} + \text{HCl}$, composition qui se rapproche sensiblement de celle à laquelle conduisent les résultats analytiques que nous avons obtenus et qui ne sauraient être absolument concordants avec ceux qu'exige la théorie, étant donné qu'on se trouve en présence d'un corps hygroscopique rapidement altérable.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2023 ; CO^2 = 0 gr. 1936 ; H^2O = 0 gr. 1133.

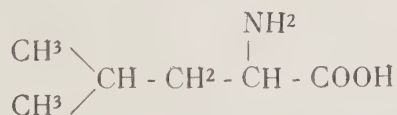
Pour N : Substance = 0 gr. 2864 ; volume de gaz lu sur l'eau à 17° = 37 cm^3 , 5 sous 754 mm. à 16° .

Trouvé	Calculé pour $2 \text{C}^2\text{H}^5\text{O}^2\text{N} + \text{HCl}$
C : 26.10	25.73 %
H : 6.22	5.90 »
N : 14.97	15.01 »

Ethérifié par ébullition avec de l'acide chlorhydrique alcoolique, ce chlorhydrate fondant à 185° se transforme en chlorhydrate de glycocollate d'éthyle fondant à 144° .

2° Obtention de la leucine par saponification de l' α -amino-isobutylmalonate d'éthyle

Cette saponification a été réalisée au moyen de l'eau surchauffée et nous avons ainsi recueilli directement l'acide α -aminoisocaproïque ou leucine ordinaire :



Pour l'identifier, nous l'avons, par application de la méthode

SCHOTTEN-BAUMANN, suivant les indications de E. FISCHER ⁽⁵⁾, transformé en dérivé benzoylé. Nous avons ainsi obtenu de belles tablettes hexagonales fondant nettement à 139°-140°, point déjà indiqué par MM. BOUVEAULT et LOCQUIN ⁽⁶⁾ pour le même composé.

3° Obtention de la phénylalanine par saponification de l'éther

α -aminobenzylmalonique

La saponification de cet éther a été effectuée par l'eau surchauffée ainsi que par l'acide chlorhydrique dilué.

Dans le premier cas, le produit brut obtenu après évaporation de l'eau fut lavé à l'alcool absolu et au benzène, puis cristallisé dans un mélange d'alcool méthylique et d'eau en ajoutant à l'alcool méthylique maintenu à ébullition la quantité d'eau nécessaire pour obtenir une dissolution totale. Par refroidissement, l'acide aminé en question, se dépose en petites paillettes. De même qu'en ce qui concerne les autres acides aminés, le point de fusion de la phénylalanine (265° avec décomposition) ne peut constituer une indication précise pour son identification.

ANALYSE :

Substance : 0 gr. 1813 ; CO² = 0 gr. 4333 ; H²O = 0 gr. 1159.

Trouvé	Calculé pour C ⁹ H ¹¹ O ² N
C : 65.18	65.5 %
H : 7.10	6.6 %

Si l'on utilise la saponification en milieu acide, le dépôt solide obtenu après évaporation de la solution chlorhydrique est traité par une solution concentrée d'acétate de sodium pour décomposer le chlorhydrate auquel on a affaire. Au bout de quelques heures, on observe la formation d'un précipité pulvérulent qu'on essore, décolore au noir végétal et cristallise dans l'eau.

(5) E. FISCHER. Ber. D. Chem. G., (1900), t. 33, p. 2373.

(6) BOUVEAULT et LOCQUIN. Bull. Soc. Chim., (1904), t. 31, p. 1182.

ANALYSE :

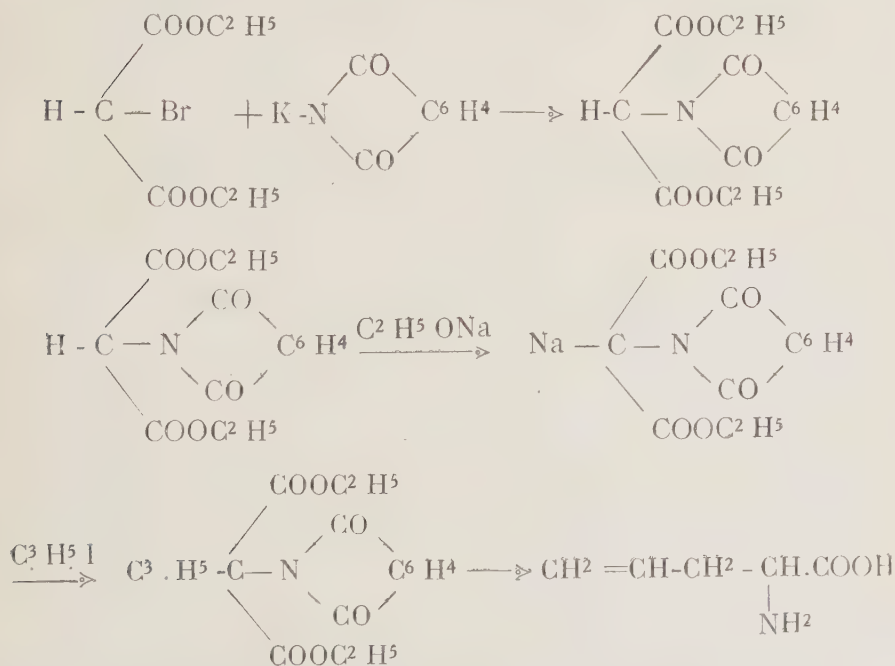
Substance = 0 gr. 1627; CO² = 0 gr. 3890; H²O = 0 gr. 1029.

Trouvé
C : 65.21
H : 7.02

Calculé pour C⁸H¹¹O²N
65.5 »
6.6 »

4^e Obtention de l'acide α -amino-allylacétique par saponification
de l'éther amino-allylmalonique

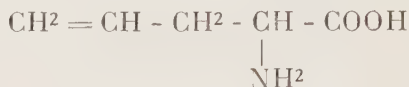
Les méthodes classiques de préparation des α -aminoacides — la méthode de E. FISCHER notamment — sont peu recommandables pour la préparation des aminoacides non saturés. Aussi ne connaît-on qu'un seul mode de préparer l'acide α -aminoallylacétique, à savoir celui qu'a indiqué SÖRENSEN (7) et qui consiste à condenser l'éther phthalimidomalonique sodé avec l'iodure d'allyle et à saponifier ensuite le produit ainsi obtenu :



(7) SÖRENSEN. Zeitschr.-Physiol. Chem., (1905), t. 44, p. 448.

Il était intéressant de voir si l'on n'arriverait pas plus facilement au même résultat à l'aide de l'éther aminoallylmalonique.

L'expérience a pleinement satisfait notre attente et la saponification par l'eau surchauffée de ce dernier éther nous a conduit à l'acide aminé désiré :



Ainsi que l'a mentionné SÖRENSEN, cet acide se présente, après cristallisation dans l'eau, sous la forme de paillettes se décomposant vers 250°, assez solubles dans l'eau mais insolubles dans l'alcool.

ANALYSE :

Substance = 0 gr. 2042; CO² = 0 gr., 3928; H²O = 0 gr. 1578.

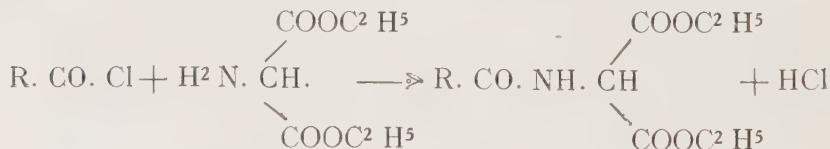
Trouvé
C : 52.46
H : 8.20

Calculé pour C⁵H⁹O²N
52.2 %
7.8 »

II. ACTION DES CHLORURES D'ACIDES SUR L'ETHER

AMINO-MALONIQUE

Quand on soumet l'aminomalonate d'éthyle libre à l'action directe des chlorures d'acides, on obtient sans difficultés les dérivés *acylés à l'azote* correspondants, lesquels prennent naissance conformément à la réaction classique :



L'acide chlorhydrique mis en liberté dans cette réaction se fixe sur une molécule d'aminomalonate qui n'a pas encore réagi, de sorte que la moitié seulement de l'éther aminé se trouve trans-

formé en dérivé acylé, l'autre moitié restant à l'état de chlorhydrate. Pour éviter cet inconvénient, nous avons estimé qu'il était nécessaire d'opérer en présence d'un corps qui fixât l'acide chlorhydrique. Nous avons arrêté notre choix sur la pyridine (8) et nous avons finalement adopté le mode opératoire suivant :

On fait un mélange en quantités calculées d'aminomalonate (1 M) et de pyridine anhydre (1 M) nécessaire pour fixer tout l'acide chlorhydrique qui se produira dans la réaction. Ce mélange est ensuite dissous dans environ son propre volume d'oxyde d'éthyle anhydre et le tout est refroidi au moyen de glace.

On laisse alors tomber, goutte à goutte, la quantité correspondante de chlorure d'acide (1 M), dissous lui aussi dans de l'éther anhydre. La réaction est très violente et il convient de refroidir continuellement.

Quand tout le chlorure a été introduit, le ballon contient un dépôt solide blanc constitué par du chlorhydrate de pyridine. Ce dépôt ne tarde pas à prendre une coloration rose. On attend quelques heures et on ajoute un peu d'eau pour dissoudre le chlorhydrate de pyridine. Il se forme deux couches qu'on sépare. On épuise deux ou trois fois à l'éther la couche aqueuse qu'on avait séparée au début et lave le tout plusieurs fois, d'abord avec de l'acide chlorhydrique à 10 % ($d = 1.045$ environ) pour enlever toute trace de pyridine, ensuite avec du carbonate de sodium, puis avec de l'eau. Finalement, le dissolvant est chassé au bain-marie.

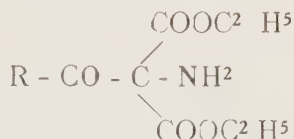
Le résidu de cette évaporation ne tarde pas à se prendre en masse ; il ne reste qu'à le faire cristalliser dans un solvant approprié.

Rendement de 60 % à 80 % de la théorie, suivant les cas.

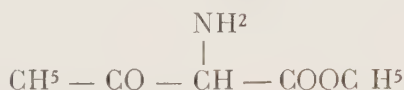
Les produits ainsi obtenus sont des corps généralement bien cristallisés et fondant au-dessous de 100° . A part le formylaminomalonate d'éthyle obtenu par action directe de l'acide formique, aucun de ces dérivés n'avait encore été préparé.

(8) La pyridine sèche s'obtient comme l'on sait, en laissant séjourner pendant un certain temps de la pyridine pure sur des bâtons de potasse caustique, en la distillant ensuite et en la traitant enfin par de l'anhydride phosphorique.

Nous nous sommes demandés si les résultats ne seraient pas différents en faisant réagir les chlorures d'acides, non pas sur l'aminomalonate d'éthyle lui-même, mais sur son dérivé sodé. Nous pouvions en effet espérer qu'on obtiendrait ainsi, partiellement du moins, une soudure sur l'atome de carbone central, ce qui aurait conduit à des éthers à la fois α -aminés et β -cétoniques :



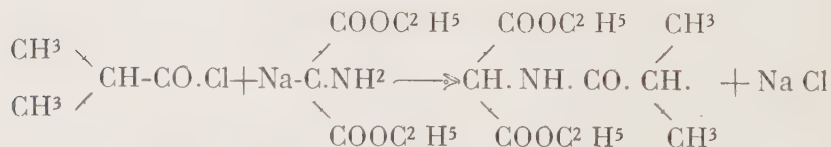
dont on ne connaissait aucun terme et dont l'existence paraissait cependant possible, étant donné que GABRIEL et POSNER ⁽⁹⁾ ont préparé l'éther α -amino-acétylacétique :



à l'état de chlorhydrate, en réduisant l'éther isonitrosoacétylacétique par le chlorure d'étain et l'acide chlorhydrique.

Contrairement à toute prévision, le chlorure d'acide réagit uniquement sur le groupement aminé.

Ainsi en faisant réagir le chlorure d'isobutyryle sur l'éther aminomalonique sodé, préparé au sein de l'éther anhydre, la réaction s'effectue exclusivement conformément au schéma :



La preuve qu'il en est bien ainsi, c'est que le produit recueilli est en tous points identique à l'isobutyrylaminomalonate d'éthyle fondant à 73° que nous avons également obtenu en traitant direc-

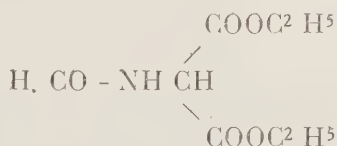
(9) GABRIEL et POSNER. Ber., D. Chem. G. (1894), t. 27, p. 1141.

tement l'éther aminomalonique lui-même par le chlorure d'isobutyryle en présence ou non de pyridine.

Les rendements fournis par la mise en œuvre du dérivé sodé sont excellents et pour préparer les dérivés N - acylés de l'aminomalonate on peut tout aussi bien employer cette technique que celle qui consiste à partir de l'aminomalonate lui-même en présence de pyridine.

La présence du groupement aminé rendant impossible la fixation du chlorure d'acide sur l'atome de carbone central, il était logique de penser qu'on arriverait peut être quand même à acyler sur cet atome de carbone en faisant réagir les chlorures d'acides non pas sur le dérivé sodé de l'éther aminomalonique lui-même, mais sur le dérivé sodé d'un corps dont on aurait au préalable « bloqué » la fonction amine.

La première idée qui nous vint à l'esprit fut alors de partir du formylaminomalonate :



corps facilement accessible comme on le sait (Voir page 23).

Mais quand nous avons cherché à obtenir le dérivé sodé de ce composé, nous avons constaté que ni l'action de l'éthylate de sodium en milieu alcoolique, ni celle du sodium en fil dans l'oxyde d'éthyle, ne permettent d'atteindre le résultat désiré.

Dans le second cas l'attaque commence au début assez vivement mais se ralentit dès que le fil de sodium se recouvre d'une couche de dérivé sodé et comme ce dernier n'est pas pulvérulent mais visqueux, on n'arrive pas à l'éloigner du métal qu'il protège à la façon d'un vernis.

Nous avons alors espéré être plus heureux en partant de l'ISOBUTYRYL-AMINOMALONATE dont nous venons de décrire le mode de préparation. L'action du sodium en fil au sein de l'éther anhydre sur ce dernier éther semble fournir le dérivé sodé correspon-

dant, mais l'action subséquente du chlorure de benzoyle n'a conduit à aucun résultat et nous n'avons finalement retrouvé que notre éther initial à côté des produits de condensation du chlorure de benzoyle sur lui-même.

Dans les conditions expérimentales dans lesquelles nous sommes placés il ne semble donc possible ni de réaliser la condensation des chlorures d'acides sur l'atome de carbone central de l'aminomalonate d'éthyle, ni de préparer les dérivés sodés des composés préalablement acylés à l'azote.

En essayant de bloquer la fonction amine non pas avec un chlorure d'acide, mais avec un aldéhyde (le formol par exemple), on se heurte au même écueil en ce qui concerne la formation du dérivé sodé.

Tout se passe donc comme si la fixation d'un radical acylé ou aldéhydique sur le groupement aminé faisait disparaître la « mobilité » de l'atome d'hydrogène encore fixé sur l'atome de carbone central.

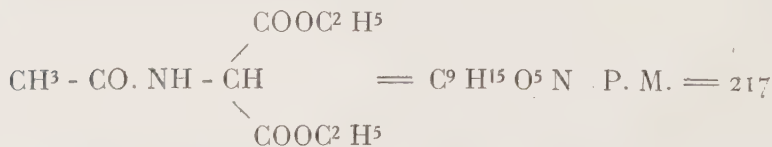
On pourrait peut-être arriver à des résultats plus satisfaisants en faisant réagir sur l'éther aminomalonique sodé des cyanures d'acyles tel que le cyanure d'acétyle $\text{CH}_3\text{-CO-CN}$ par exemple.

On éviterait probablement ainsi les complications du côté amine et la fixation sur l'atome de carbone deviendrait possible.

Mais, vue la difficulté de préparer ces cyanures d'acyles, nous n'avons entrepris aucun essai dans cette direction.

Nous nous bornerons donc à décrire ci-dessous les composés acylés à l'azote que nous avons obtenus.

ACETYLAMINOMALONATE D'ETHYLE.



L'acétylaminomalonate d'éthyle s'obtient avec des rendements quantitatifs par action du chlorure d'acétyle (1 M) sur l'éther aminomalonique sodé (1 M) au sein de l'oxyde d'éthyle anhydre.

Come il est très peu soluble, aussi bien dans l'éther que dans l'eau, il n'y a qu'à l'essorer et à le faire cristalliser en le dissolvant dans l'alcool absolu bouillant d'où il se dépose par refroidissement en cristaux grenus qui fondent à 95°, sont peu solubles dans l'eau même à chaud, très peu solubles dans l'éther et insolubles dans le pétrole 60°-80°.

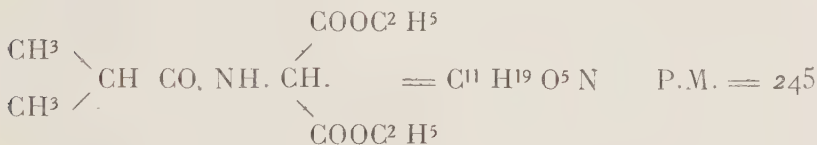
ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0^{gr},2293 ; CO² = 0^{gr},4168 ; H²O = 0.1465.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 4927 ; volume de gaz lu sur l'eau à 11° = 27^{cm}3, 6 sous 740 mm, 5 à 12°.

Trouvé	Calculé pour C ⁹ H ¹⁵ O ⁵ N
C : 49.57	49.8 %
H : 7.09	6.9 »
N : 6.70	6.46 »

ISOBUTIRYL-AMINOMALONATE D'ÉTHYLE :



L'isobutirylaminomalonate d'éthyle s'obtient par action du chlorure d'isobutyryle soit directement sur l'éther aminé en présence de pyridine soit sur le dérivé sodé préparé dans l'oxyde d'éthyle. Il se présente sous la forme de fines aiguilles fondant à 74°, extrêmement solubles dans l'alcool absolu, très solubles dans le benzène, assez solubles dans l'éther, peu solubles dans le pétrole 60°-80° et dans l'eau à chaud seulement.

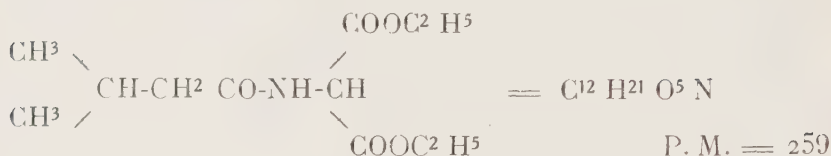
ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2232 ; CO² = 0 gr. 4386
H²O = 0 gr. 1520.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 2267 ; volume de gaz lu sur l'eau à 23° = 12 ^{cm}3, sous 753 mm, à 23°.

Trouvé	Calculé pour C ¹¹ H ¹⁹ O ⁵ N
C : 53.59	53.9 %
H : 7.92	7.77 »
N : 5.96	5.7 »

ISOVALÉRYL-AMINOMALONATE D'ÉTHYLE :



Le produit brut qu'on obtient par action du chlorure d'isovaléryle sur l'aminomalonate restant huileux, nous avons essayé de le distiller et avons constaté qu'il passe à 183° sous 19^{m/m}. Il ne tarde pas alors à se prendre en masse et fond à 49°. Nous n'avons pas réussi à le faire cristalliser ; il est très soluble dans l'alcool ainsi que dans l'éther, moins dans le pétrole et insoluble dans l'eau.

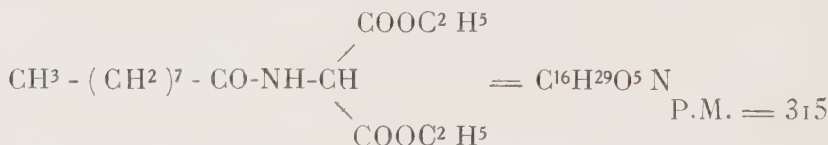
ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2163 ; CO² = 0^{gr}, 4414 ; H² O = 0^{gr}, 1636.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 4877 ; volume de gaz lu sur l'eau à 14° = 24 cm³ sous 750^{m/m}, 3 à 15°.

Trouvé	Calculé pour C ¹² H ²¹ O ⁵ N
C : 55.66	8.10 »
H : 8.40	8.10 »
N : 5.89	5.98 »

PÉLARGONYL-AMINOMALONATE D'ÉTHYLE :



Obtenu à partir du chlorure de pélargonyle et de l'éther aminomalonique se dépose, par refroidissement, du pétrole 60°-80° en longues aiguilles feutrées fondant à 66°, très solubles dans l'alcool, solubles dans l'éther, insolubles dans l'eau.

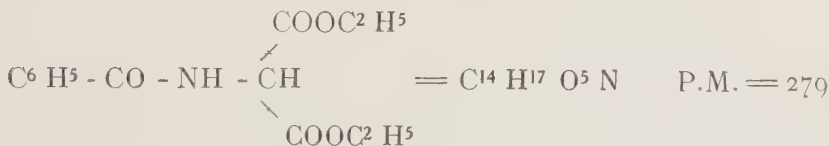
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2206 ; CO² = 0^{gr}, 4896 ; H²O = 0^{gr}, 1806.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 2409 ; volume de gaz lu sur l'eau à 23° = 10 cm³, 6 sous 746 mm à 22.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁶ H ²⁹ O ⁵ N
C : 60.53	60.59 %
H : 9.09	9.20 »
N : 4.82	4.44 »

BENZOYL-AMINOMALONATE D'ÉTHYLE :



On prépare le benzoylaminomalonate d'éthyle en faisant réagir le chlorure de benzoyle sur l'aminomalonate d'éthyle en présence de pyridine.

Se présente sous l'aspect d'aiguilles qui fondent à 61° après cristallisation par évaporation du pétrole 60°-80°. Elles se dissolvent très facilement dans l'alcool, moins dans l'éther, encore moins dans le pétrole et pas du tout dans l'eau.

ANALYSE.

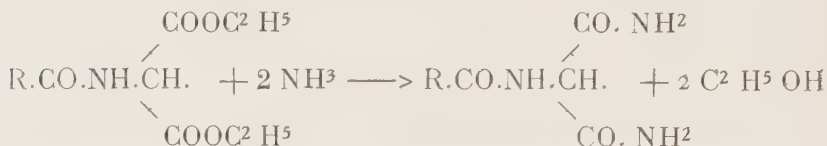
Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2527 ; CO² = 0^{gr}, 5559 ; H²O = 9^{gr}, 1434.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 2205 ; Volume de gaz lu sur l'eau à 24° = 10 cm³, 4 sous 755 mm à 24°.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁴ H ¹⁷ O ⁵ N
C : 60.000	60.2 %
H : 6.30	6.1 »
N : 5.21	5.0 »

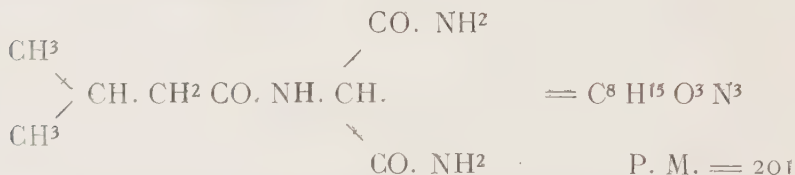
ACTION DE L'AMMONIAQUE SUR LES DERIVES N-ACYLES DE L'AMINOMALONATE D'ETHYLE

Les produits obtenus en faisant réagir les chlorures d'acides sur l'éther aminomalonique peuvent être aisément transformés en diamides par action de l'ammoniaque aqueuse concentrée. :



Il suffit pour cela de les traiter par un grand excès d'une solution aqueuse d'ammoniaque saturée de gaz à 0° et d'agiter vigoureusement jusqu'à l'apparition d'un abondant précipité constitué par le corps désiré.

ISOVALÉRYL-AMINODIAMIDE :



Préparé par action de l'ammoniaque aqueuse très concentrée sur l'isovalérylaminomalonate d'éthyle, cet amide se présente sous l'aspect de paillettes fondant vers 250° après cristallisation dans l'eau bouillante. Il est insoluble dans le pétrole, mais soluble à chaud dans l'alcool absolu ainsi que dans l'eau.

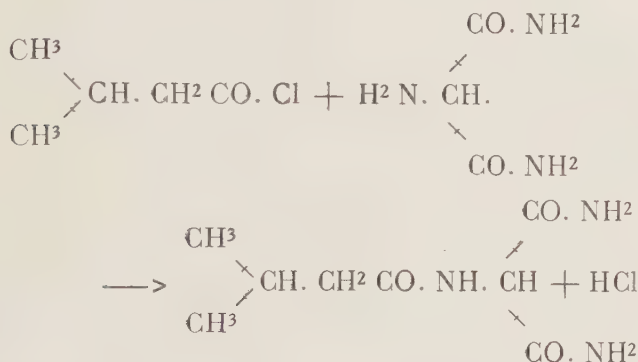
ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2532 ; CO² = 0^{gr}, 4413 ; H²O = 9^{gr}, 1755.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 2244 ; Volume de gaz lu sur l'eau à 24° = 43 cm³, 1 sous 751 mm à 23°.

Trouvé	Calculé pour $C^8H^{15}O^3N^3$
C : 47.52	47.7 %
H : 7.70	7.5 »
N : 21.11	20.9 »

Ainsi que cela était à prévoir, ce corps est en tous points identique à celui qu'on obtient en faisant agir en milieu pyridique le chlorure d'isovaléryle sur l'aminodiamide lui-même :



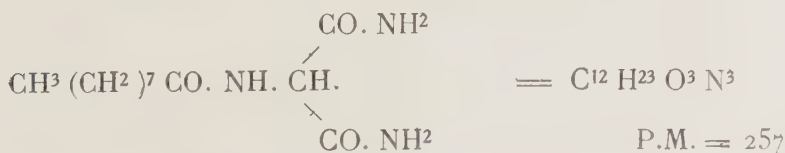
ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2235 ; CO² = 0^{gr}, 3901 ; H²O = 0^{gr}, 1559.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 1905 ; Volume de gaz lu sur l'eau à 23° = 35 cm³, 7 sous 748 mm à 22°.

Trouvé	Calculé pour $C^8H^{15}O^3N^3$
C : 47.60	47.7 %
H : 7.75	7.5 »
N : 20.62	20.9 »

PÉLARGONYL-AMINODIAMIDE :



Obtenu à partir du pelargonylaminomalonate et de l'ammoniaque aqueuse concentrée, se dépose par refroidissement de sa solu-

tion dans l'alcool absolu bouillant, en fines aiguilles qui fondent à 229°-230° et qui sont insolubles dans l'éther et dans l'eau.

ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2044 ; CO² = 0^{gr}, 4190 H² O = 0^{gr}, 1649.

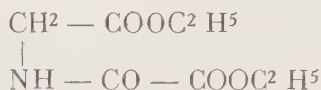
Pour N : Substance = 0^{gr}, 2132 ; Volume de gaz lu sur l'eau à 18° = 30 cm³, 1 sous 755 mm à 20°.

Trouvé	Calculé pour C ¹² H ²³ O ³ N ³
C : 55.91	56.03 %
H : 8.96	8.94 »
N : 16.08	16.30 »

ACTION DU CHLORURE D'ETHYLE OXALYLE

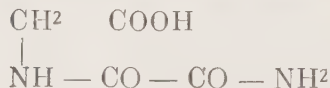
SUR L'AMINOMALONATE D'ETHYLE

KERP et UNGER (10) en faisant réagir le chlorure d'éthyle oxalyle sur le chlorhydrate de l'aminooacétate d'éthyle avaient obtenu le diéther :

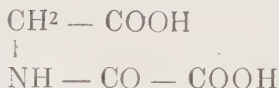


qui bout à 197-198° sous 12 mm.

Les mêmes Auteurs ayant préparé (à partir de l'aminooacétate de potassium et du monoamide de l'éther oxalique) le monoamide :



soumirent ce dernier à une saponification barytique dans l'espoir d'arriver au diacide :

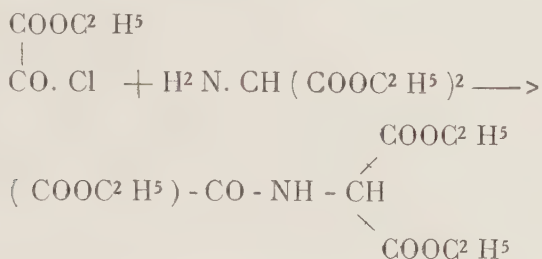


qui était encore inconnu. Ils réussirent à préparer le sel d'argent

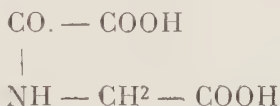
(10) KERP et UNGER, Ber. D. Chem. G. (1897), t. 30, p. 583.

de ce diacide mais, à cause du manque de matière, n'arrivèrent pas à isoler l'acide libre lui-même.

Nous espérons qu'en faisant réagir le chlorure d'éthyle oxalyle sur l'aminomalonate d'éthyle (en présence de pyridine pour fixer l'acide chlorhydrique) nous obtiendrons en premier lieu le produit normal de condensation :



lequel, par saponification subséquente, aurait dû nous conduire au diacide que Kerp et Unger n'avaient pu isoler.



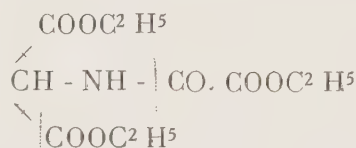
La première phase de la réaction semble s'effectuer normalement; le chlorure d'acide (1 M) réagit avec une extrême violence sur l'aminomalonate (1 M). Pour modérer la réaction il est avantageux d'opérer au sein d'une assez forte quantité d'oxyde d'éthyle anhydre et de refroidir avec de la glace.

Après les traitements habituels, on recueille une huile jaune très dense qui doit être constituée, en grande partie, tout au moins, par le produit de condensation du chlorure d'acide et de l'aminomalonate. Malheureusement nous ne sommes pas parvenus à la distiller et même en la maintenant pendant plusieurs jours à une température voisine de 0°, cette huile ne cristallise pas. D'autre part, étant dans l'impossibilité de la purifier, nous avons jugé inutile de l'analyser ou d'en déterminer les constantes physiques et nous l'avons saponifiée telle quelle en la faisant bouillir à reflux pendant quelques heures avec vingt fois son poids d'acide chlorhydrique

à 10 % ($d = 1.015$ environ) ce qui donne lieu à un dégagement de gaz carbonique. Lorsque la dissolution est complète, on concentre la solution chlorhydrique d'abord à petit volume par évaporation dans une capsule au bain-marie et l'on achève l'évaporation à sec dans le vide. Le résidu cristallisé dans l'alcool se partage en deux dépôts : l'un constitué par de l'acide oxalique, l'autre par un corps fondant à 185° et qui est en tous points identique au chlorhydrate de glycocolle qui prend naissance, ainsi que nous l'avons déjà dit, dans la saponification chlorhydrique de l'aminomalonate lui-même (Cf. page 62).

En outre, en chauffant ce corps fondant à 185° avec de l'alcool saturé de gaz chlorhydrique on le transforme intégralement en chlorhydrate de glycocollate d'éthyle fondant à 144° ce qui l'identifie indubitablement.

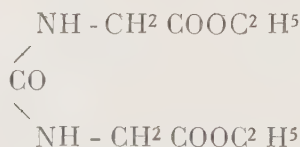
Il résulte donc de ce fait que sous l'action de l'acide chlorhydrique, le triéther primitif est coupé en trois tronçons conformément au schéma :



Il paraît dès lors impossible d'arriver de cette manière au diacide que nous désirions obtenir.

ACTION DU PHOSGENE SUR L'AMINOMALONATE D'ETHYLE

L'action du phosgène sur les éthers aminés a été étudiée pour la première fois par EMIL FISCHER ⁽¹¹⁾ qui obtint, entre autres, avec un rendement de 75 % de la théorie, l'éther carbamidodiacétique :



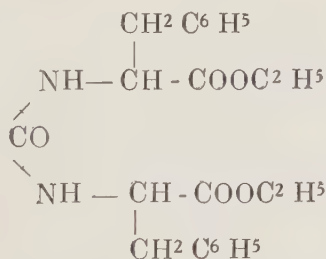
(11) Emil FISCHER. Ber. D. Chem. G. (1901), t. 34, p. 433.

en faisant réagir du phosgène en solution toluénique à 20 % sur l'aminocétate d'éthyle dissous dans du benzène et bien refroidi par de la glace.

Le dépôt solide ainsi obtenu est repris par de l'eau chaude dont, par refroidissement, se dépose le carbamidodiacétate à l'état cristallisé tandis que le chlorhydrate d'aminocétate reste dans la solution.

E. Fischer indique que l'éther carbamidodiacétique fond à 144°, qu'il se dissout assez facilement à chaud dans l'alcool ou dans l'eau et que par refroidissement il cristallise en longues aiguilles. L'Auteur ajoute encore que si l'on traite ce diéther par les alcalis très dilués il se dissout rapidement à chaud et que si alors on neutralise exactement la solution et qu'on la concentre ensuite il y a précipitation d'un composé cristallisé constitué « probablement » par l'acide carbamidodiacétique, mais que cette transformation n'a pas été étudiée de plus près.

En 1927 WESSELY et JOHN ⁽¹²⁾, par action du phosgène sur l'aminophénylpropionate d'éthyle (éther éthylique de la phénylalanine) obtinrent l'éther de la carbonyl-bisphénylalanine :



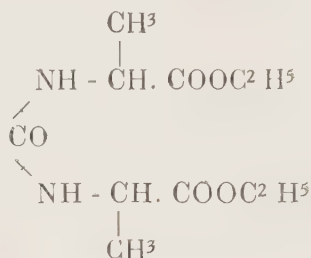
Toutefois, bien que les données analytiques concordent exactement avec cette formule, le produit obtenu présente un point de fusion qui varie de 112 à 129°. Il n'est donc pas constitué par un corps unique, ce qui se conçoit étant donné que la présence dans la molécule de deux carbones asymétriques peut engendrer deux

(12) WESSELY et JOHN. *Zelt. Physiolog. Chem.* (1927), t. 170, p. 167.

isomères inactifs que Wessely et John ne purent séparer par cristallisation fractionnée. Aussi se contentèrent-ils d'employer le produit brut pour le soumettre à toute une série de transformations.

En 1928, GRANACHER et WOLFF ⁽¹³⁾ reprirent l'étude de la stéréochimie des acides carbonyl-bisaminés.

A partir du phosgène et de l' α -aminopropionate d'éthyle ou éther de l'alanine ils obtinrent deux produits fondant respectivement l'un à 85°, l'autre à 153°, mais ayant la même composition centésimale correspondant à la formule :



Les Auteurs ont constaté qu'une isomérisie du même genre s'observe dans les produits de transformation de ces corps.

Pour faire réagir le phosgène sur l'aminomalonate d'éthyle, après quelques essais qui ne nous avaient donné que des résultats peu encourageants, nous avons finalement adopté une technique inspirée de celle qui nous avait donné entière satisfaction dans l'action des chlorures d'acides sur le même éther et qui consiste à opérer en présence de pyridine pour fixer l'acide chlorhydrique mis en liberté dans la réaction.

Le mélange d'aminomalonate (1 M) et de pyridine (2.5 M. au lieu de 2 M), dissous dans quatre ou cinq fois son poids d'éther anhydre, est introduit dans un ballon à deux cols. Par l'un des cols pénètre un dispositif d'agitation qu'on peut mettre en mouvement à l'aide d'une turbine à eau ; par le second col pénètre un réfrigérant à reflux dont la partie inférieure est munie d'un ajutage

(13) GRANACHER et WOLFF. *Chim. Helv. Acta* (1928). Fasc. prim.), p. 173.

servant à fixer l'ampoule à robinet qui contiendra la solution de phosgène.

Il est indispensable, pour éviter le dégagement des vapeurs toxiques, que l'appareil soit aussi étanche que possible ; l'agitateur doit, par conséquent, être monté avec joint de mercure. D'autre part, l'ampoule à robinet est fermée par un bouchon traversé par un tube capillaire et le réfrigérant surmonté d'un tube contenant des pastilles de potasse caustique.

Toutes ces précautions étant prises, on pèse la quantité calculée de solution toluénique à 20 % de phosgène ⁽¹⁴⁾ (dans la circonstance $1/2$ M de COCl_2) correspondant à l'aminomalonate utilisé et en agitant énergiquement on la laisse tomber goutte à goutte par l'ampoule à robinet dans le mélange d'amino-éther et de pyridine.

La chaleur dégagée dans cette réaction est tout à fait négligeable et ne suffit même pas à maintenir l'oxyde d'éthyle en ébullition.

Bientôt apparaît un trouble, puis un volumineux dépôt blanc qui augmente pendant toute la durée de l'opération.

Quand tout le phosgène est introduit on continue à agiter encore pendant une demi-heure environ ; on ajoute alors de l'eau pour dissoudre le sel de pyridine qui représente une partie du dépôt solide, l'autre partie étant constituée par l'éther carbamidomalonique formé. Ce dernier étant insoluble, aussi bien dans l'eau que dans l'oxyde d'éthyle, il ne reste qu'à l'essorer. On le lave avec un peu d'eau pour enlever les dernières traces de chlorhydrate de pyridine et on le laisse sécher à l'air, sur du papier filtre.

(14) Dans toutes nos expériences nous nous sommes servis d'une solution de phosgène dans le toluène, solution qu'on trouve ordinairement dans le commerce avec l'indication d'une teneur de 20 0/0 en phosgène. Cette indication peut être exacte pour une solution fraîchement préparée mais ne l'est plus au bout d'un certain temps par suite des pertes et altérations qui se produisent. Aussi avons-nous maintes fois constaté qu'en utilisant cependant le même réactif et dans les mêmes proportions le rendement en éther carbamidomalonique devenait de plus en plus faible au fur et à mesure que la solution toluénique devenait plus ancienne. Pour remédier à cet inconvénient il faut augmenter les proportions de solution toluénique et de pyridine et trouver par tâtonnements quelles sont les quantités optima à adopter.

jusqu'à disparition complète de l'odeur pyridique, ce qui nécessite environ deux ou trois jours.

Cristallisé dans l'alcool ordinaire, l'éther carbamido-N-N'-dimalonique se présente sous l'aspect de petites aiguilles fondant à 167°, insolubles dans l'eau et dans l'éther, très peu dans l'alcool à froid, assez solubles dans l'alcool bouillant d'où elles reprécipitent par refroidissement.

ANALYSE.

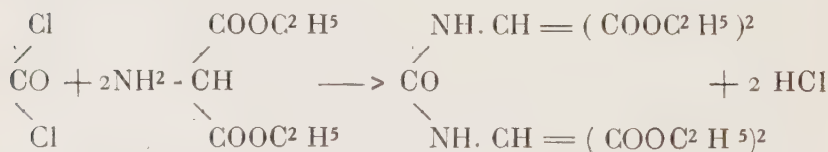
Pour C et H : Substance = 0^{gr}, 2578 ; CO² = 0^{gr}, 4526 ; H²O = 0^{gr}, 1481.

Pour N : Substance = 0^{gr}, 2098 ; Volume de gaz lu sur l'eau à 19° = 14 cm³ sous 758 m/m à 16°.

Trouvé	Calculé pour C ¹⁵ H ²⁴ O ⁹ N ²
C : 47.88	47.82 %
H : 6.38	6.38 »
N : 7.59	7.4 »

Le rendement dans une opération conduite comme il vient d'être dit, peut atteindre 80 % de la théorie.

La réaction entre le phosgène et l'aminomalonate d'éthyle peut donc être représentée par l'équation :



Si, dans la préparation, on ne fait pas appel à la pyridine pour éliminer l'acide chlorhydrique, l'éther carbamidomalonique se trouve mélangé au chlorhydrate d'aminomalonate qui se forme en même temps et il faut l'en séparer par des cristallisations répétées dans l'alcool ordinaire ce qui complique l'opération. Le chlorhydrate d'aminomalonate obtenu de cette façon est très pur mais si on ne prend pas des précautions spéciales pour le soustraire à l'action de l'humidité de l'air, il s'altère complètement au bout de quelques jours.

Nous avons vu précédemment que lorsqu'on fait agir les chlorures d'acides sur le dérivé sodé de l'aminomalonate les résultats sont comparables à ceux que donne la réaction sur l'éther libre en présence de pyridine. Nous pensions qu'il en serait de même avec le phosgène mais nous avons constaté que dans ce dernier cas les rendements sont loin d'atteindre ceux que fournit la condensation en présence de pyridine et que par surcroît l'aminomalonate est profondément altéré car on n'en retrouve plus.

En tenant compte de ces diverses constatations, la technique que nous avons décrite ci-dessus est évidemment la plus recommandable et grâce à elle nous avons pu préparer l'éther carbamidomalonique en quantités suffisantes pour pouvoir entreprendre l'étude de ce corps, notamment en ce qui concerne la façon dont il se comporte vis-à-vis des agents saponifiants.

SAPONIFICATION DU CARBAMIDOMALONATE D'ÉTHYLE

PAR L'ACIDE CHLORHYDRIQUE

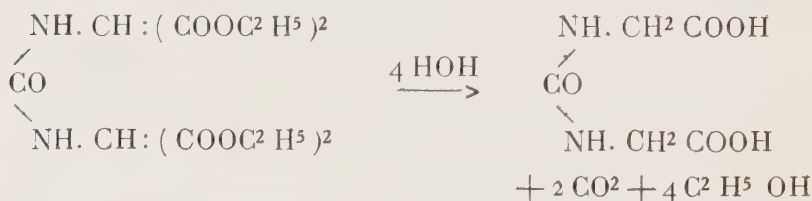
L'éther carbamidomalonique, tel qu'il est obtenu après séchage à l'air du produit brut, additionné de vingt fois son poids d'acide chlorhydrique à 10 % ($d = 1.015$ environ) étant introduit dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux, on porte le mélange à l'ébullition. On constate au bout d'un certain temps un commencement de dissolution, laquelle augmente progressivement en même temps qu'il se produit un abondant dégagement gazeux.

On continue à chauffer jusqu'à dissolution totale, ce qui demande environ trois ou quatre heures. On verse alors le contenu du ballon dans une grande capsule et on évapore à petit volume au bain-marie. La solution concentrée est ensuite évaporée à sec dans le vide pour éliminer les dernières traces d'acide chlorhydrique. Le résidu repris à chaud par la quantité nécessaire d'eau pour le dissoudre et la solution ainsi obtenue filtrée. Par refroidissement on obtient un abondant dépôt cristallin en petites tablettes.

Le produit ainsi préparé est soluble dans l'acétone, soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool à ébullition, peu soluble dans l'éther acétique, pratiquement insoluble dans l'oxyde d'éthyle. Après une cristallisation dans l'alcool absolu il fond nettement à 194-195° mais conserve encore une légère coloration jaune.

Pour l'obtenir tout à fait incolore, il faut le décolorer avec du noir végétal et le faire recristalliser ensuite dans l'eau: il fond alors à 196°.

Ce corps n'est pas l'acide carbamidodiacétique — corps bien connu — qui, dans la circonstance résulterait du départ de deux molécules de gaz carbonique après saponification pure et simple de l'éther carbamidomalonique initial :



Ainsi qu'en témoignent les chiffres analytiques ci-dessous, on se trouve en présence d'un corps possédant la composition de l'acide carbamidodiacétique *moins une molécule d'eau*.

ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2325; CO² = 0 gr. 3245; H²O = 0 gr. 0785.

Pour N : Substance = 0 gr., 2384; volume de gaz lu sur l'eau à 22° = 37 cm³, 5 sous 755 m/m à 23°.

Trouvé	Calculé pour l'acide Carbamidodiacétique C ⁵ H ⁸ O ² N ⁵	Calculé pour l'acide Carbamidodiacétique moins H ² O : C ⁵ H ⁶ O ² N ⁴
C : 38.08	34.1 %	37.97 %
H : 3.75	4.5 »	3.70 »
N : 17.56	15.5 »	17.72 »

D'autre part, le produit fondant à 196° présente un caractère

L'expérience a pleinement confirmé cette prévision. L'éther carbamidomalonique 3,7 gr. (1/100 M) additionné de la quantité calculée de soude normale (40 cm³) est introduit dans un ballon et chauffé au bain-marie pendant une heure.

On neutralise ensuite exactement, en ajoutant au mélange 40 cm³ d'acide chlorhydrique (16) normal, et on évapore à sec dans le vide.

Le résidu est épuisé avec beaucoup d'alcool absolu bouillant dans le but de séparer l'acide désiré du chlorure de sodium formé. Les extraits alcooliques sont ensuite réunis et l'alcool évaporé dans le vide.

Le résidu est enfin repris par la quantité d'eau chaude strictement nécessaire pour obtenir une dissolution complète: on filtre et on abandonne au refroidissement qui provoque un dépôt de belles aiguilles fondant instantanément, avec un abondant dégagement gazeux, au-dessus de 230° mais commençant à fondre vers 208° quand on les chauffe lentement sur le bain de mercure. Elles sont peu solubles dans l'eau, encore moins dans les alcools méthylique ou éthylique ainsi que dans l'acide acétique ou l'acétone (17).

Rendement 50 % de la théorie.

Ainsi que l'indiquent les chiffres analytiques ci-dessous ce corps possède deux fonctions acides et n'est autre chose que l'*acide carbamidodiacétique* qui a déjà été décrit par différents Auteurs, entre autre par Wessely et John (loc. cit.).

ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2018 ; CO² = 0 gr. 2530 ; H²O = 0 gr. 0839.

Pour N : Substance = 0 gr. 1997 ; volume de gaz lu sur l'eau à 25° = 29 cm³, 2 sous 750 m/m à 18°.

(16) Dans toutes les opérations de ce genre nous avons utilisé de préférence l'acide chlorhydrique et non pas l'acide sulfurique, ce dernier provoquant toujours un peu de carbonisation lorsqu'on effectue la concentration du liquide.

(17) Leur solution aqueuse donne immédiatement un précipité blanc avec les sels de baryum ou de plomb ce que ne fait pas l'acide hydantoïne-acétique. Elle ne donne pas de précipité avec l'acétate de cuivre.

Trouvé	Calculé pour $C^5H^8O^5N^2$
C : 34.19	34.11%
H : 4.62	4.5 »
N : 15.9	15.9 »

Contrairement à la saponification acide, la saponification alcaline du carbamidomalonate d'éthyle conduit donc normalement au diacide correspondant ou acide carbamidodiacétique sans entraîner la fermeture de la chaîne de ce dernier. Si, pour neutraliser la soude, on introduit un excès, même léger, d'acide chlorhydrique, les épuisements à l'alcool absolu du résidu obtenu après évaporation fournissent *l'éther carbamidodiacétique* et non pas l'acide lui-même car ce dernier s'éthérifie avec une extrême facilité.

Le carbamidodiacétate d'éthyle, corps déjà connu et préparé par Emil Fischer, se présente sous la forme d'aiguilles fondant à 147° solubles dans l'alcool et dans l'eau, assez solubles dans l'éther acétique bouillant (ce qui peut servir pour une purification), moins solubles dans l'éther et encore moins dans l'oxyde de méthyle et d'isoamyle. Elles sont insolubles dans le pétrole 60°-80°.

ANALYSE.

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2283 ; CO^2 = 0 gr. 3894 ; H^2O = 0 gr. 1488.

Pour N : Substance = 0 gr. 2090 ; volume de gaz lu sur l'eau à 27° = 23 cm³, 7 sous 745 m/m à 20°.

Trouvé	Calculé pour $C^9H^{15}O^5N$
C : 46.52	R 46.55 %
H : 7.24	6.94 »
N : 12.16	12.17 »

ACTION DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE SUR L'UREE DE L'AMINOMALONATE D'ETHYLE

Préparation de l'Hydantoïne.

HARRIES et WEISS ⁽¹⁸⁾ ont proposé un moyen facile pour pré-

(18) HARRIES et WEISS. Ber. D. Chem. G. (1900), t. 33, p. 3418.

parer l'hydantoïne en partant de l'urée de l'éther aminoacétique :



qu'il suffit de chauffer pendant quelques heures avec de l'acide chlorhydrique à 25 %.

Nous avons pensé que, dans cette réaction, l'aminomalonate d'éthyle pourrait remplacer avantageusement l'aminocétate, étant beaucoup plus stable et bien plus facilement accessible que ce dernier.

Pour vérifier notre hypothèse, nous avons soumis l'urée de l'éther aminomalonique au traitement prescrit par Harries et Weiss et nous avons constaté qu'on arrivait ainsi, avec d'excellents rendements, à l'hydantoïne elle-même :



L'urée (4 gr.) est mélangée à 400 gr. d'acide chlorhydrique à 25 % (d = 1.035 environ); une partie seulement se dissout à froid, le reste se dissout à chaud. Après quelques heures d'ébullition, on évapore à petit volume au bain-marie puis à sec dans le vide.

Le résidu est cristallisé dans l'alcool absolu où il ne se dissout qu'à chaud; on obtient ainsi, avec un rendement de 90 % de la théorie, l'hydantoïne fondant à 219°.

ANALYSE :

Substance : 0 gr. 2534 ; CO² = 0 gr. 3327 ; H²O = 0 gr. 0937.

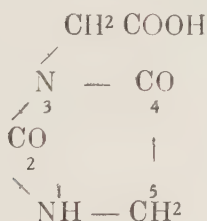
Trouvé	Calculé pour C ³ H ⁴ O ² N ²
C : 35.81	36.00 %
H : 4.10	4.00 »

acide assez prononcé; entre autres essais, nous avons constaté qu'avec le bicarbonate de sodium il dégage du gaz carbonique. Pour nous rendre compte si nous avions affaire à un mono ou à un diacide, nous avons effectué un titrage acidimétrique. Ayant dissous le produit dans l'eau nous avons ajouté une goutte de phénolphtaléine et titré avec une solution décimale de soude.

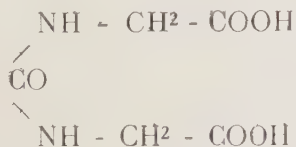
Nous avons ainsi trouvé que pour neutraliser 0 gr. 1068 du corps en question, il faut employer 6 cm³, 8 NaOH (N/10) alors qu'il en faudrait théoriquement 6 cm³, 7, pour neutraliser la même quantité d'un monoacide de poids moléculaire égal à 158 valeur à laquelle correspond la formule C⁵H⁶H⁴N² fournie par l'analyse centésimale.

Ce résultat indique par conséquent qu'on se trouve en présence d'un monoacide répondant à cette formule brute C⁵H⁶O⁴N².

Or, on connaît déjà un acide ayant précisément cette composition et possédant exactement toutes les propriétés du corps en question : *c'est l'acide hydantoïne -3- acétique :*

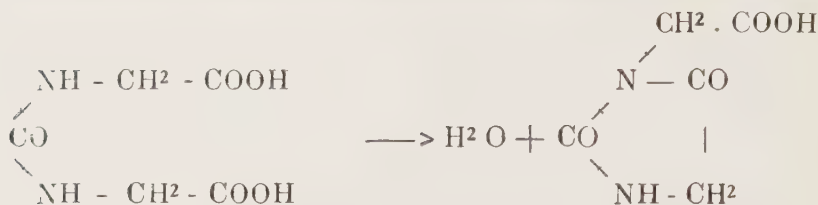


dont la formation s'explique très aisément : la saponification chlorhydrique de l'éther carbamidomalonique fournirait normalement en premier lieu l'acide carbamidodiacétique :



mais celui-ci, sous l'action subséquente de l'acide chlorhydrique jouant le rôle d'agent saponifiant, fermerait sa chaîne en perdant

une molécule d'eau, ce qui conduit au monoacide en question :

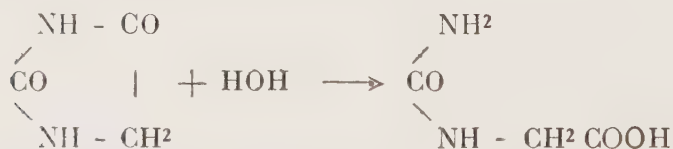


L'étude détaillée de l'acide hydantoïne-3-acétique et de quelques-uns de ses dérivés fera l'objet du chapitre III. Nous exposerons auparavant les résultats de la saponification alcaline du carbamidomalonate d'éthyle.

SAPONIFICATION PAR LA SOUDE DU CARBAMIDOMALONATE D'ETHYLE

Etant donné que la saponification chlorhydrique du carbamidomalonate conduit à l'acide hydantoïne-3-acétique, il était intéressant de voir quel serait le produit obtenu en utilisant comme agent saponifiant non pas un acide mais une base.

On sait en effet que, dès 1864, A. von BAEYER ⁽¹⁵⁾ a signalé que sous l'influence de l'eau de baryte à l'ébullition l'hydantoïne se transforme en acide hydantoïque :



Depuis cette époque, plusieurs Auteurs ont constaté que c'est là une des propriétés du cycle hydantoïnique de s'ouvrir aisément sous l'influence des alcalis.

On pouvait donc espérer qu'en saponifiant le carbamidomalonate au moyen d'une base, on obtiendrait ainsi l'acide carbamido-acétique lui-même et non pas l'acide hydantoïne-3-acétique qui est le produit de fermeture de ce dernier.

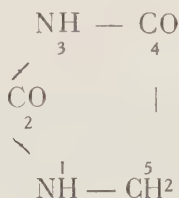
(15) A. von BAEYER. *Ann. Chem.* (1864), t. 130, p. 129.

CHAPITRE III

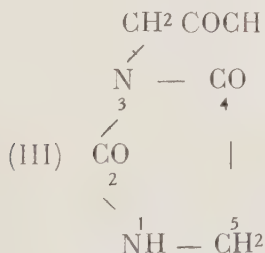
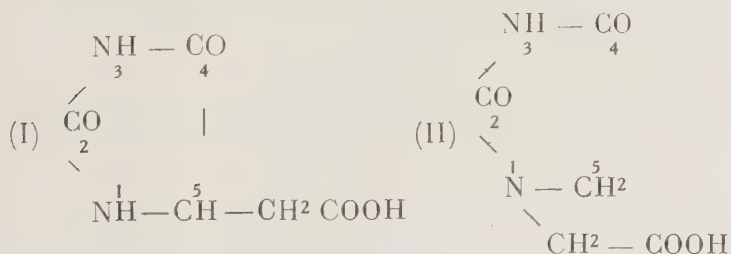
ETUDE DE L'ACIDE HYDANTOÏNE-3-ACETIQUE

ET DE QUELQUES-UNS DE SES DERIVES

En considérant la molécule de l'hydantoïne: ⁽¹⁾

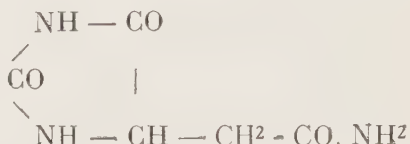


la théorie prévoit la possibilité d'existence de trois acides hydantoïne-acétiques isomères et effectivement on connaît trois corps correspondant respectivement aux formules ci-dessous :



(1) On trouve dans la littérature plusieurs manières de numérotter les atomes dans le cycle hydantoïnique; pour éviter toute cause de malentendu nous avons adopté la notation indiquée ci-dessus qui est d'ailleurs celle qu'on trouve dans les derniers travaux sur les corps de ce genre.

I. — Le premier, l'*acide hydantoïne-5-acétique* a été décrit pour la première fois par GUARESCHI (2) qui le prépara en faisant réagir l'urée sur l'acide aspartique, ou bien encore par saponification chlorhydrique de l'amide :



obtenu lui-même à partir de l'urée et de l'asparagine. En dehors de la formation de sels métalliques (Ag. Ba. etc.), l'Auteur ne donne aucune indication sur les propriétés de ce corps.

Plus tard, LIPPICH (3) constata que généralement les uréides des acides aminés sont facilement transformables en hydantoïnes sous l'action des acides minéraux, à chaud si ces derniers sont dilués, à froid s'ils sont concentrés. Il obtint de cette façon, à partir de l'urée de l'acide aspartique, l'acide hydantoïne-5-acétique qui, d'après cet Auteur, se présente sous la forme de grandes aiguilles peu solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther, fondant à 207°-208° avec dégagement gazeux.

L'acide représenté par la formule II ou *acide hydantoïne-4-acétique* a été préparé tout d'abord par JONGKEES (4), qui l'appela à tort *acide hydantoïne-3-acétique*.

Dans un travail intitulé : « Sur l'acide iminodiacétique et quel-

(2) GUARESCHI. Gazz. Chim. Ital. (1876), t. 6, p. 370.

(3) LIPPICH. Ber. D. Ch. G. (1908), t. 41, p. 2973. — Voir aussi GRIMAUX. C. R. Acad. Sc. (1875), t. 81, p. 325.

— Bull. Soc. Chim. (1875) (2), t. 24, p. 337.

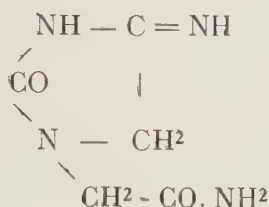
GABRIEL. Ann. Chem. (1906), t. 348, p. 89.

DAKIN. Am. Chem. Journ. (1908), t. 44, p. 57.

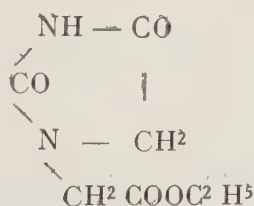
JOHNSON et GUEST. Am. Chem. Journ. (1912), t. 48, p. 103.

(4) JONGKEES. Rec. trav. chim. Pays-Bas (1908), t. 27, p. 287. — Voir aussi BAILEY et SNYDER. Journ. Am. Chem. Soc. (1915), t. 37, p. 935.

ques-uns de ses dérivés », l'Auteur fut amené, entre autres essais, à préparer l'iminoéthylène-urée-acétamide :



à partir du carboxyméthyl-iminodiacétonitrile et de l'ammoniaque alcoolique. En saponifiant l'iminoéthylène-urée-acétamide par l'acide chlorhydrique à la température du bain-marie et en éthérifiant ensuite par le gaz chlorhydrique et l'alcool absolu le produit brut de la réaction il obtint, après cristallisation dans le benzène, de belles aiguilles, fondant à 84°-85° et qui sont constituées par l'*hydantoïne-1-acétate d'éthyle* :

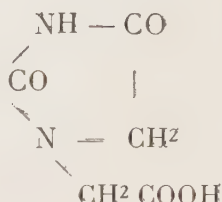


corps soluble dans presque tous les solvants organiques, excepté dans la ligroïne.

L'éther méthylique se forme d'une manière semblable lorsqu'on se sert de l'alcool méthylique. Il a des propriétés analogues à celles de l'éther éthylique, mais il est moins soluble que ce dernier dans le benzène et fond à 107°-108°.

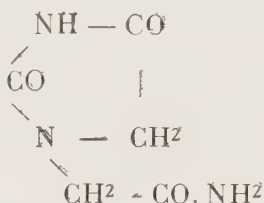
En traitant à la température du bain-marie un de ces éthers-sels par une solution aqueuse de baryte contenant la quantité requise

de cet alcali Jongkees obtint finalement l'acide hydantoïne-1-acétique :



qui se dépose en cristaux clairs contenant une molécule d'eau. Ce corps n'est soluble que dans l'eau à laquelle il communique une réaction acide et il provoque un dégagement de gaz carbonique au contact d'une solution de carbonate de sodium.

Son amide :



a été préparé de plusieurs façons différentes, entre autres :

a) Par dissolution dans une solution alcoolique d'ammoniaque du chloroformyl-imino-diacétate diméthylque :



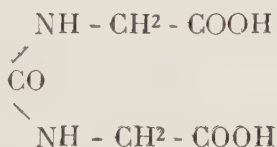
b) On a réussi à en isoler un peu dans la saponification de l'iminoéthylène-urée-acétamide par l'acide chlorhydrique, mais il faut que cette saponification soit modérée.

c) Par action de l'ammoniaque aqueuse ou alcoolique sur l'hydantoïne-1-acétate d'éthyle.

L'hydantoïne-1-acétamide n'est soluble que dans l'eau à chaud d'où il se dépose par refroidissement en petites tablettes fondant à 196°-197°.

Au sujet du travail de Jongkees, il convient de faire les remarques suivantes :

Pour réaliser la saponification de l'hydantoïne-1-acétate d'éthyle, cet Auteur emploie comme agent de saponification une solution aqueuse de baryte portée à la température du bain-marie. Or, c'est un fait établi depuis longtemps que la baryte *ouvre* le cycle hydantoïnique. L'Auteur ne semble pourtant pas avoir constaté cette transformation, à moins que la molécule d'eau qu'il trouve en plus à l'analyse ne provienne précisément de cette ouverture. Il y aurait là une différence très nette dans la façon dont se comporteraient respectivement les éthers hydantoïne-1- et hydantoïne-3-acétique, ce dernier ainsi que nous le verrons plus loin étant, par suite de l'ouverture du cycle hydantoïnique, intégralement transformé par la baryte en acide carbamidodiacétique :



Cette différence de « comportement » entre les deux éthers hydantoïnes-acétiques isomères s'observerait aussi dans l'action de l'ammoniaque aqueuse.

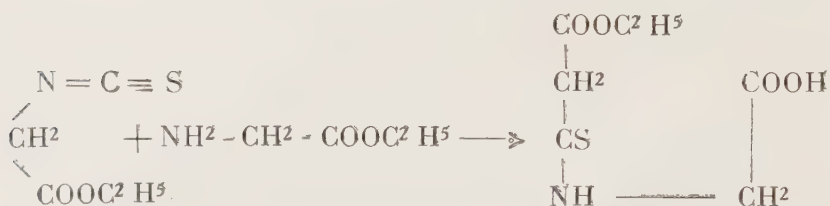
Ainsi Jonkees obtint le monoamide correspondant en soumettant l'éther hydantoïne-1-acétique à l'action de l'*ammoniaque* aqueuse; nous verrons plus loin que dans les mêmes conditions l'éther hydantoïne-3-acétique est transformé presque intégralement en carbamidodiacétamide.

N'ayant pas personnellement étudié l'acide hydantoïne-1-acétique, nous nous bornerons à signaler les observations faites antérieurement sans chercher pourquoi les deux acides hydantoïne-acétiques isomères semblent se comporter différemment l'un de l'autre.

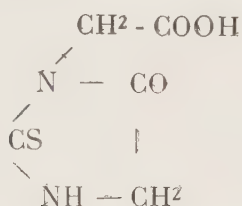
Finalement, l'isomère représenté par la formule III, c'est-à-dire l'*acide hydantoïne-3-acétique*, a été décrit pour la première fois par JOHNSON et RENFREW (5) qui l'obtinrent à la suite des réactions

(5) JOHNSON et RENFREW. Journ. Am. Chem. Soc. (1925), t. 47, p. 240.

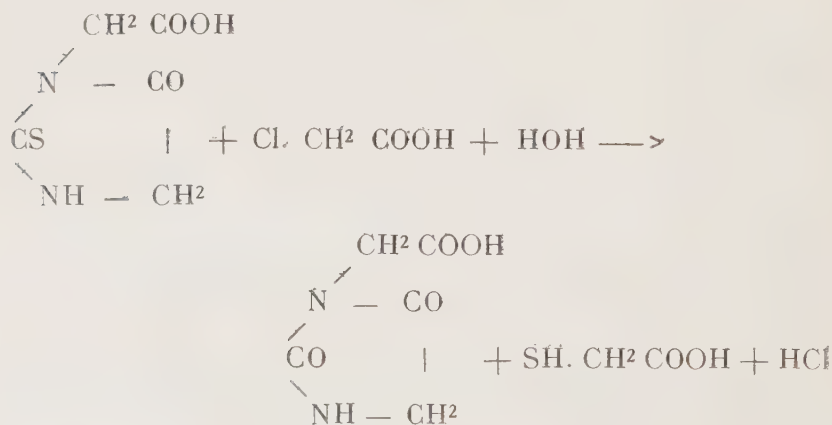
schématisées ci-dessous : l'isothiocyanoacétate d'éthyle réagit sur l'aminoacétate d'éthyle pour donner la thiourée correspondante :



Par action de l'acide chlorhydrique, cette thiourée est transformée quantitativement en acide thiohydantoïne-3-acétique :



lequel, par analogie avec ce qui se passe dans le cas des pyrimidines (6), se transforme, au contact de l'acide chloracétique en solution aqueuse, en acide hydantoïne-3-acétique, réaction qu'on peut représenter par le schéma global ci-dessous :



(6) WHEELER et LIDDLE. *Am. Chem. Journ.* (1908), t. 40, p. 548.

Ce composé fond à 190°-191°; il est soluble dans l'eau. C'est le terme le plus simple des polypeptide-hydantoïnes.

Avant de continuer de nous occuper des divers travaux, très peu nombreux d'ailleurs, ayant eu pour objet l'étude de l'acide hydantoïne-3-acétique lui-même, il peut être intéressant de mentionner toute une série de recherches effectuées par des chimistes américains qui ont abouti à l'obtention de corps dont la structure est toute voisine de celle de l'acide hydantoïne-3-acétique.

Sans avoir la prétention de donner une bibliographie complète de la question, ce qui dépasserait de beaucoup le cadre du présent exposé, nous nous bornerons à indiquer les divers échelons qui ont dû être franchis pour arriver aux produits désirés.

WHEELER et HOFFMAN ⁽⁷⁾ étudient la façon dont l'hydantoïne se condense avec les aldéhydes et constatent qu'il suffit de la faire bouillir avec un aldéhyde au sein de l'acide acétique, en présence d'acétate de sodium anhydre pour réaliser avec d'excellents rendements (70 - 80 %) la réaction :



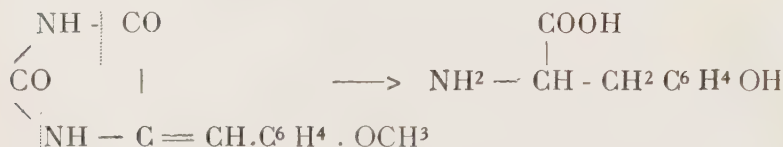
La condensation a lieu facilement avec les aldéhydes benzoïque, anisique, p-nitrobenzoïque, salicylique, 3-5 dichloro-p-hydroxybenzoïque, ainsi qu'avec le furfurol et le pipéronal, aldéhydes qui appartiennent tous à la série aromatique ou hétérocyclique. L'intérêt de ces produits de condensation réside dans ce fait que, par réduction à l'aide de l'acide iodhydrique, on les transforme en hydantoïnes saturées :



(7) WHEELER et HOFFMAN. Amer. Chem. Journ. (1911), t. 45, p. 368.

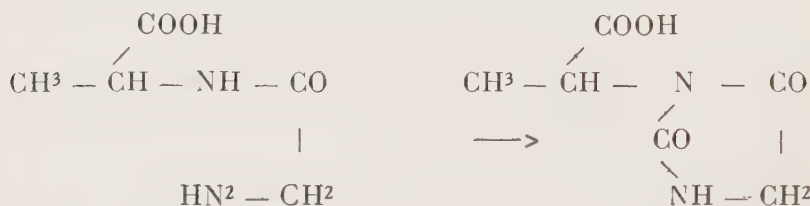
Si, par ébullition en présence de phosphore rouge, on réalise une action plus énergique de l'acide iodhydrique, on constate, qu'en plus de l'hydrogénation de la double liaison, se produit une double coupure et qu'on obtient l'acide aminé correspondant.

C'est ainsi qu'en partant par exemple de l'anisilidène-hydantoïne on arrive à la tyrosine :



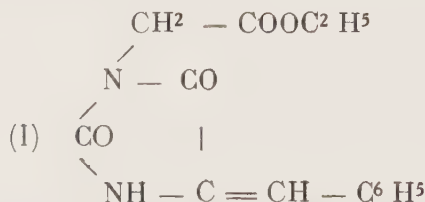
sous forme d'iodhydrate bien entendu.

En 1916, JOHNSON et BATES ⁽⁸⁾ préparèrent ce qu'ils appelèrent un « *polypeptidehydantoïne* » en réunissant par un groupement carbonyle les deux atomes d'azote d'un peptide :



Johson et Bates obtinrent des hydantoïnes N-substituées en faisant réagir l'éther chloracétique sur le dérivé sodé des hydantoïnes ; la substitution porte sur l'atome d'azote 3, sans qu'on ait observé la formation d'un dérivé substitué en 1 ou en 1-3.

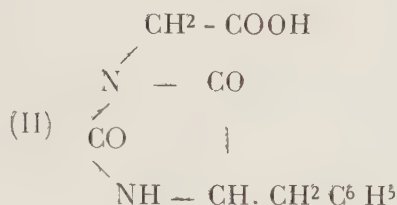
C'est ainsi qu'en partant du dérivé sodé de la benzylidène-hydantoïne et du chloracétate d'éthyle, en présence d'iodure de potassium, on arrive au produit :



sous la forme d'un mélange de deux stéréoisomères.

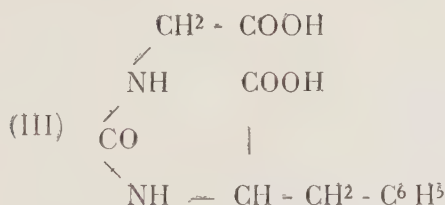
(8) JOHNSON et BATES. Journ. Am. Chem. Soc. (1916), t. 38, p. 1087. — Voir aussi TROPP, Ber. D. Chem. G. (1929), t. 61, p. 1431.

Cet éther est saponifiable par l'acide bromhydrique en l'acide correspondant, lequel sous l'influence du chlorure d'étain et de l'acide chlorhydrique, conduit à l'acide β -benzyl-hydantoïne- β -acétique ou phénylalanylglycinehydantoïne :



L'éther correspondant à cet acide peut être obtenu aussi par action du chloracétate d'éthyle sur la benzylhydantoïne elle-même.

Le cycle hydantoïnique étant facilement ouvert sous l'influence des alcalis, le composé (II) conduit de cette façon au diacide :

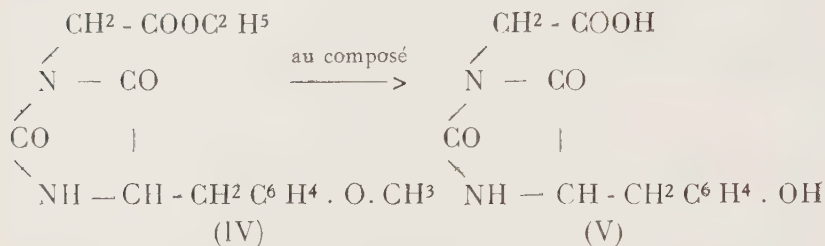


Par chauffage à sa température de fusion ou bien sous l'action de l'acide chlorhydrique, ce diacide redonne le monoacide II.

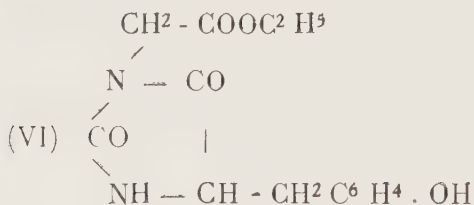
JOHNSON et HAHN ⁽¹⁰⁾ reprirent cette même série de transformation, mais en partant de l'anisilidène ou de l'anisyl-hydantoïne, lesquelles réagissent normalement sur le chloroacétate d'éthyle pour fournir l'éther hydantoïne-acétique correspondant. Celui-ci après réduction et saponification, donne un nouveau polypeptide hydantoïne.

(10) JOHNSON et HAHN. Journ. Am. Chem. Soc. (1917), t. 39, p. 1256.

La facilité d'hydrolise du groupement méthoxyyle et le passage du composé :



a lieu par action des acides bromhydrique ou iodhydrique. En utilisant le premier de ces deux acides on a pu isoler le corps intermédiaire :



Le groupe méthoxyyle est par conséquent plus facilement saponifiable que le groupement éther-sel.

L'action des alcalis conduit, par ouverture du cycle, au sel de potassium du diacide correspondant.

Pour obtenir le diacide ouvert, il est indispensable de décomposer le sel dipotassique par l'acide chlorhydrique gazeux en milieu anhydre ; si l'on ne prend pas cette précaution, la condensation conduisant au monoacide cyclique se produit immédiatement.

La structure du polypeptidehydantoïne (V) a été établie par hydrolyse au moyen de l'acide chlorhydrique concentré à la température de 150°. Le produit se décompose sans donner lieu à la formation d'ammoniaque. Il se dégage du gaz carbonique et l'on obtient ainsi la tyrosine avec un rendement de 80 %. Le fait qu'il ne se dégage pas d'ammoniaque prouve bien que le radical acé-

rique occupe dans le cycle hydantoïne la position (3) et non la position (1), comme ce serait le cas dans une hydantoïne isomère.

Les travaux des chimistes américains ont retenu notre attention en raison des résultats suivants :

1^o Par action de l'éther chloracétique sur le dérivé sodé des hydantoïnes substituées à l'atome 5, on obtient des éthers hydantoïnés-3-acétiques substitués en position 5.

2^o Tous les composés ainsi obtenus sont très sensibles à l'action des alcalis et fournissent, par ouverture du cycle, des diacides du type carbamidodiacétique substitué.

Ces diacides à leur tour peuvent être aisément retransformés en dérivés de l'hydantoïne par action de l'acide chlorhydrique aqueux.

Nous verrons par la suite que l'ouverture et la fermeture de la chaîne par action successive des alcalis et des acides est en effet un caractère tout à fait général des dérivés de ce genre.

Revenons maintenant à l'acide hydantoïne-3-acétique.

En 1927, WESSELY et JOHN ⁽¹¹⁾ reprirent la préparation du carbamidodiacétate d'éthyle suivant le mode opératoire indiqué par E. Fischer. En soumettant ce diéther à la saponification par la potasse alcoolique, ils obtinrent avec un rendement de 50 % l'acide carbamidodiacétique lui-même fondant à 204°. Ainsi que nous l'avons déjà dit, ce diacide avait été vraisemblablement obtenu déjà par E. Fischer dans la saponification du même éther : mais ce Savant, faute de quantités suffisantes de matière sans doute, n'avait pu l'identifier.

Wessely et John affirment d'autre part que le diacide obtenu par eux et totalement différent de celui décrit par MOREL ⁽¹²⁾ qui lui assigne le point de fusion de 166°-168°. D'après les mêmes Auteurs, l'acide carbamidodiacétique se transforme, par chauffage à la température du bain-marie avec de l'acide chlorhydrique

(11) WESSELY et JOHN. *Zeitr. Physiol. Chem.* (1927), t. 170, p. 167.

(12) MOREL. *C. R. Acad. Sc.* (1906), t. 143, p. 119.

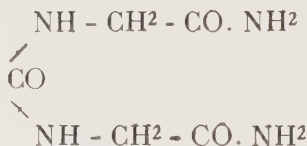
concentré, en acide hydantoïne-3-acétique fondant à 195°-196°, identique à celui préparé d'une autre façon par JOHNSON et REN-FREW (13).

L'étude des composés du type carbamidodiacétique fut reprise récemment aussi par GRANACHER et LANDOLT (14). Le point de départ des travaux entrepris par ces Auteurs est le carbamido-diacétate d'éthyle que FISCHER (15) avait déjà préparé par action du phosgène en solution toluénique sur le glycocollate d'éthyle et qu'il avait décrit comme fondant à 144° (146° corr.).

Voici, en résumé, quelles sont les conclusions de Gränacher et Landolt :

a) Au lieu d'opérer en solution toluénique on peut, ainsi que l'avait d'ailleurs déjà constaté E. FISCHER (16) faire agir le phosgène sur l'aminoacétate d'éthyle en milieu aqueux bien refroidi et en présence de soude. Le carbamidodiacétate d'éthyle ainsi obtenu fond à 146-148°.

b) Sous l'action de l'ammoniaque en solution aqueuse, l'éther carbamidodiacétique ne se transforme pas en diamide, mais cette transformation peut être réalisée par l'emploi de l'ammoniaque liquide en tube scellé. Le diamide ainsi obtenu :



peut être cristallisé dans l'eau et à fond à 226°-228°.

c) La saponification du diamide par chauffage au bain-marie

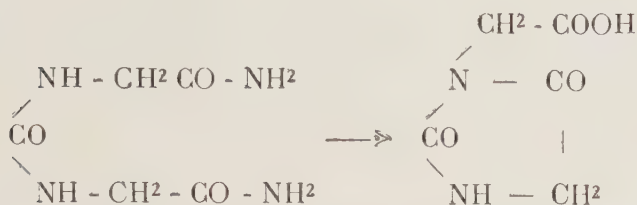
(13) JOHNSON et RENFREW, loc. cit.

(14) GRANACHER et LANDOLT. *Chim. Helv. Acta* (1927), t. 10, p. 805.

(15) E. FISCHER. *Ber. D. ch. G.* (1901), t. 34, p. 433.

(16) E. FISCHER. *Ber. D. ch. G.* (1902), t. 35, p. 1095.

avec de l'acide chlorhydrique normal conduit à l'acide hydantoïne-3-acétique par fermeture de la chaîne :



Le même acide est également obtenu en chauffant, pendant vingt-quatre heures au bain-marie l'éther hydantoïne-acétique avec un mélange contenant 100 parties d'oxyde d'éthyle pour 60 parties d'acide chlorhydrique concentré.

L'acide hydantoïne-3-acétique cristallisé dans très peu d'eau, où il est assez soluble, fond à 195°-196° en commençant à frémir quelques degrés plus bas.

Il est très stable vis-à-vis des acides en solution aqueuse et très facilement éthérifiable. Il suffit en effet de le chauffer avec de l'alcool absolu pour le transformer en éther éthylique fondant à 118°-120°.

On peut également arriver au même éther en chauffant le carbamidodiacétate au-dessus de son point de fusion.

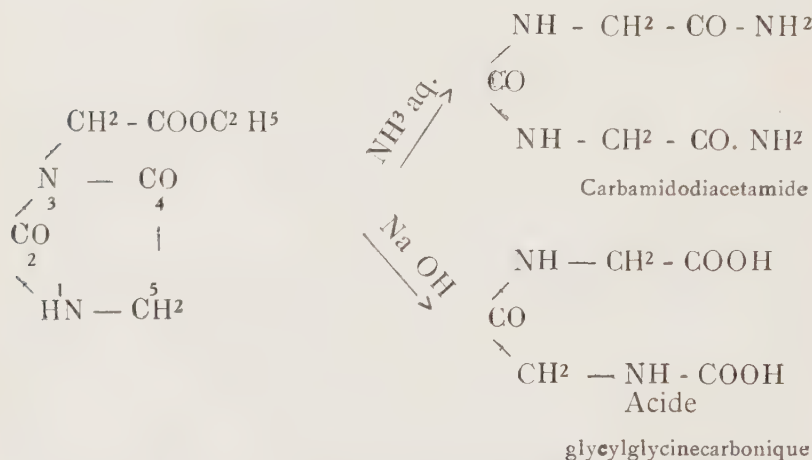
L'hydantoïne-acétate d'éthyle saponifié par le mélange d'oxyde d'éthyle et d'acide chlorhydrique concentré redonne l'acide hydantoïne-acétique.

d) Quand on soumet l'éther hydantoïne-acétique à l'action d'une solution concentrée d'ammoniaque aqueuse, il se dissout entièrement en fournissant le carbamidodiacétamide fondant à 226°-228° déjà obtenu par action de l'ammoniaque liquide sur l'éther carbamidodiacétique.

Par contre, lorsqu'on chauffe pendant une ou deux heures au bain-marie l'acide hydantoïne-acétique avec quinze fois son poids d'une solution normale de soude et qu'on neutralise ensuite exactement avec une solution normale d'acide sulfurique, on obtient

l'acide glycyglycinecarbonique fondant à 208°, déjà préparé d'une autre façon par E. FISCHER ⁽¹⁷⁾.

Sous l'action de la soude, le cycle hydantoïnique s'ouvrirait d'abord par rupture de la chaîne entre les atomes 2 et 3 alors qu'il s'ouvre entre les atomes 3 et 4 sous l'action de l'ammoniaque :



Or, nous ferons remarquer que l'ouverture du cycle hydantoïnique entre les atomes 2 et 3 n'avait jusqu'alors jamais été observée. Elle est en contradiction avec les expériences de Johnson et de ses collaborateurs et paraissait d'autant moins vraisemblable que l'existence de l'acide glycyglycinecarbonique auquel elle donne naissance, est extrêmement douteuse ainsi que nous l'exposons dans le chapitre suivant.

Il y avait là un point qui méritait d'être éclairci.

Pour élucider définitivement la question des phénomènes d'ouverture de la chaîne, nous avons répété la saponification de l'éther hydantoïne-3-acétique par la soude en suivant littéralement les indications de Gränacher et Landolt.

On se rendra compte, par la suite, que nos expériences démontrent que s'il n'y a pas lieu de contester l'exactitude des faits auxquels nous faisons allusion dans les §§ *a* et *c* ci-dessus, il

(17) Emil FISCHER. *Ber. D. Chem. G.* (1902), t. 35, p. 1095.

n'en est plus de même en ce qui concerne les observations signalées dans les §§ *b* et *d*.

SAPONIFICATION DE L'ETHER HYDANTOÏNE-3-ACÉTIQUE

PAR LA SOUDE

Après avoir dissous 2 gr. 3 éther hydantoïne-acétique dans 38 cm³ d'une solution de soude normale, le tout fut chauffé pendant deux heures au bain-marie puis neutralisé exactement avec de l'acide sulfurique normal. Cette opération effectuée, le liquide fut concentré dans le vide, de façon à avoir juste la quantité d'eau nécessaire pour maintenir en solution le sulfate de sodium.

Par refroidissement on obtient un précipité cristallin en belles aiguilles (1 gr. 5 au lieu des 2 gr. 3 exigés par la théorie).

Ce produit fond instantanément au-dessus de 230° en se décomposant ; chauffé doucement il commence à se ramollir vers 200° en donnant lieu à un abondant dégagement gazeux.

Ces propriétés sont exactement celles de l'acide carbamidodiacétique. En outre, le mélange du corps en question et de ce dernier acide se comporte absolument de la même manière. Il semble donc que le corps dont il s'agit ne soit autre chose que l'acide carbamidodiacétique lui-même.

Pour avoir une preuve de plus sur la nature de cet acide (car dans la circonstance l'analyse ne pouvait donner aucune indication), nous l'avons éthérifié en le faisant bouillir avec dix fois son poids d'alcool absolu additionné d'une goutte d'acide chlorhydrique alcoolique, traitement qui vraisemblablement n'était pas susceptible d'entraîner un changement de structure ou une isomérisation.

Quand la dissolution fut totale, nous avons chassé une partie de l'alcool et laissé refroidir, ce qui a provoqué une abondante cristallisation de petites aiguilles fondant à 147°, point de fusion

du carbamidodiacétate d'éthyle. Il n'est donc pas douteux que l'acide initial était de l'acide carbamidodiacétique, car si l'on avait eu affaire à de l'acide glycyglycinecarbonique ainsi que Gränacher et Landolt le croyaient, on aurait dû obtenir le diéther de celui-ci. lequel est connu et qui fond à 87° seulement. En un mot, contrairement aux affirmations de Gränacher et Landolt, l'acide hydantoïne-3-acétique se transforme, sous l'action de la soude, en acide carbamidodiacétique, par suite de l'ouverture du cycle hydantoïnnique entre les atomes 3 et 4.

TRAITEMENT DE L'ACIDE HYDANTOÏNE-3-ACÉTIQUE

PAR LA BARYTE

Pour nous assurer que la nature de l'alcali n'avait aucune influence sur l'endroit où se produisait l'ouverture de la chaîne, nous avons soumis l'acide hydantoïne-acétique à l'action de la baryte.

A cet effet, 7 gr. (0,06 M) de cet acide furent dissous dans 230 gr. d'eau de baryte à 3 %, ce qui représente le double de la quantité théorique d'oxyde de baryum ($Ba\ O = 133$) et la solution fut chauffée à reflux.

Bientôt se manifesta un trouble, puis dès que le liquide se mit à bouillir, il se produisit brusquement un abondant précipité. Nous avons encore continué à chauffer à l'ébullition pendant trois heures, mais le dépôt solide ne parut pas augmenter.

Nous l'avons alors filtré à chaud et nous avons constaté qu'en l'épuisant plusieurs fois avec de l'eau bouillante, il finit par se dissoudre entièrement, ce qui indique qu'il n'était pas constitué par du carbonate de baryum mais bien par le sel de baryum d'un acide organique.

La solution claire obtenue par dissolution du dépôt solide fut réunie au premier liquide filtré, et à l'aide d'une burette nous avons laissé tomber goutte à goutte de l'acide sulfurique à 10 %

pour décomposer exactement le sel de baryum qui était en solution.

Afin de ne pas introduire un excès de réactif, nous avons pris soin de n'ajouter une nouvelle quantité de ce dernier que lorsque le liquide surnageant le précipité de sulfate de baryum formé était redevenu clair. Il est indiqué d'arrêter l'opération *un peu avant* qu'une goutte d'acide sulfurique ne produise plus aucun trouble de façon à rester en milieu faiblement barytique plutôt qu'en milieu légèrement sulfurique, pour éviter le charbonnement ultérieur que provoquerait la trace d'acide en excès.

Ensuite, nous avons filtré le sulfate de baryum et après nous être assuré que le filtrat ne donnait plus de précipité, ni avec le chlorure de baryum ni avec l'acide sulfurique, nous l'avons évaporé dans une grande capsule au bain-marie jusqu'à ce que, par refroidissement, on obtint la cristallisation de l'acide mis en liberté.

Cet acide est de tous points identique à l'acide carbamidodiacétique que fournissent la saponification par la soude du carbamidomalonate ou bien de l'hydantoïne-3-acétate d'éthyle.

De plus, si on le fait bouillir avec de l'alcool absolu additionné d'une trace de gaz chlorhydrique, on obtient un éther fondant à 147° qui possède toutes les propriétés du carbamidodiacétate d'éthyle. Cette transformation constitue une caractérisation certaine de l'acide formé dans l'action de la baryte sur l'acide hydantoïne-acétique et l'on doit par suite conclure de ces résultats que la nature de l'alcali n'a aucune influence sur l'emplacement de l'ouverture de la chaîne.

Nous verrons d'ailleurs plus loin que l'ammoniaque aqueuse, elle aussi, se comporte de la même manière.

ACTION DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE A 10 % SUR L'ETHER

CARBAMIDODIACETIQUE

Nous avons chauffé dans un petit ballon 1 gr. d'éther carbamidodiacétique en suspension dans 20 gr. d'acide chlorhydrique à

10 % ($d = 1.015$ environ). Après une demi-heure d'ébullition, tout l'éther fut dissout. Nous avons alors évaporé à sec dans le vide, puis, pour éliminer toute trace d'acide chlorhydrique, nous avons redissous le résidu dans l'eau et de nouveau évaporé à sec. Le résidu fut ensuite repris par de l'alcool absolu à l'ébullition et, par refroidissement, se déposèrent des petites tablettes qui fondent à 195° , point de fusion de l'acide hydantoïne-3-acétique dont le corps en question possède d'ailleurs tous les caractères.

L'action de l'acide chlorhydrique à 10 % ($d = 1.015$ environ) a donc à la fois provoqué la saponification et la cyclisation, résultat qui ne saurait surprendre vu que l'acide carbamidodiacétique se transforme en acide hydantoïne-3-acétique sous l'action de l'acide chlorhydrique bouillant.

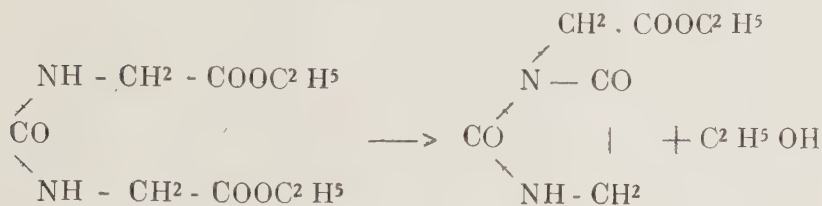
ACTION DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE ALCOOLIQUE

SUR LE CARBAMIDODIACETATE D'ETHYLE

Nous avons vu que l'acide chlorhydrique aqueux transformait l'éther carbamidodiacétique en acide hydantoïne-acétique. Il était intéressant de connaître quelle serait l'action de l'acide chlorhydrique en milieu anhydre, dans l'alcool par exemple, et de voir si on n'arriverait pas dans ces conditions à provoquer directement la fermeture de la chaîne sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à une saponification préalable.

Nous avons, à cet effet, chauffé pendant trois heures à reflux 1 gr. de carbamidodiacétate d'éthyle fondant à 147° , avec 20 gr. d'alcool saturé de gaz chlorhydrique à la température de 0° . On évapore ensuite à sec dans le vide, reprend par l'alcool absolu et répète encore une fois cette opération si tout l'acide chlorhydrique n'a pas été éliminé. Le résidu est ensuite cristallisé dans l'alcool absolu. On obtient de cette façon un abondant précipité de très fines aiguilles feutrées qui fondent à 120° et qui ne sont pas autre chose que de l'hydantoïne-3-acétate d'éthyle. Celui-ci s'est, par

conséquent, formé directement par fermeture de la chaîne et élimination d'une molécule d'alcool sous l'influence de l'acide chlorhydrique alcoolique, conformément au schéma :



Cette transformation directe de l'éther carbamidodiacétique en éther hydantoïne-3-acétique, sans passer par l'intermédiaire de l'acide, n'avait pas encore été réalisée.

ACTION DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE ALCOOLIQUE

SUR L'ETHER HYDANTOÏNE-3-ACETIQUE

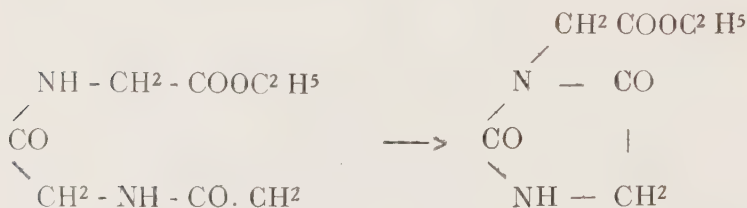
On chauffe pendant trois heures à reflux, en ayant soin de bien éviter l'humidité, 3 gr. d'éther hydantoïne-acétique (P F = 119°-120°) avec 40 gr. d'acide chlorhydrique alcoolique (saturé à 0°). L'éther ne tarde pas à se dissoudre et il se dégage beaucoup de gaz chlorhydrique. Quand on laisse refroidir tout se prend en masse. On ajoute de l'alcool absolu et quand on a obtenu une solution bien claire on fait passer à saturation un courant de gaz chlorhydrique dans le liquide maintenu dans de la glace et à l'abri de l'humidité. On laisse ensuite reposer douze heures, chasse l'acide chlorhydrique dans le vide, reprend par l'alcool et répète l'opération jusqu'à ce que tout l'acide soit éliminé.

On évapore finalement à sec dans le vide et fait cristalliser le résidu dans l'alcool absolu. On obtient de cette façon 2 gr. 5 de fines aiguilles présentant tous les caractères de l'éther hydantoïne-acétique et fondant à 119° comme le produit initial.

L'acide chlorhydrique en milieu alcoolique bien sec est donc sans action sur l'éther hydantoïne-acétique.

ETHERIFICATION DE L'ACIDE HYDANTOÏNE-3-ACÉTIQUE

Gränaecher et Landolt ont montré que l'acide hydantoïne-3-acétique est très facilement étherifiable et qu'il suffit simplement de le chauffer avec de l'alcool éthylique absolu pour le transformer en hydantoïne-3-acétate d'éthyle fondant à 120°, éther que les mêmes Auteurs ont aussi obtenu par chauffage au-dessus de son point de fusion, de l'éther éthylique de la carbamidoglycylglycine qui subit une transformation profonde :



Nous avons constaté par la suite que cette facilité d'éthérification est en quelque sorte une propriété spécifique de l'acide hydantoïne-3-acétique et qu'on pouvait obtenir de la même manière non seulement l'éther éthylique mais encore d'autres éthers d'alcools supérieurs.

Toutefois, comme dans toutes les éthérifications en général, la réaction est plus rapide et plus complète si l'on prend soin d'ajouter du gaz chlorhydrique au mélange d'acide et d'alcool.

Ainsi, pour avoir l'hydantoïne-3-acétate d'éthyle par exemple, on met une certaine quantité d'acide en suspension dans environ dix fois son poids d'alcool absolu, on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique alcoolique et on fait bouillir à reflux jusqu'à dissolution totale.

Par refroidissement l'éther cristallise et tout le contenu du ballon se prend en masse. Le dissolvant étant complètement retenu

par le dépôt cristallin, il faut broyer se dernier dans un mortier avant de l'essorer.

Après recristallisation dans l'alcool absolu on obtient l'hydantoïne-3-acétate d'éthyle pur en fines aiguilles feutrées fondant à 120°, point de fusion indiqué aussi par Gränacher et Landolt.

Cet éther est insoluble dans le pétrole 60°-80°, très peu soluble dans l'oxyde d'éthyle anhydre, peu soluble dans le benzène notablement plus dans l'alcool absolu, très soluble dans l'alcool ordinaire, l'acide acétique et dans l'eau.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2188 ; Co² = 0 gr. 3608 ;
H²O = 0 gr. 1110.

Pour N : Substance = 0 gr., 1906 ; Volume de gaz lu sur l'eau
à 26° = 26 cm³, 5 sous 750 m/m à 24°.

Trouvé	Calculé pour C ⁷ H ¹⁰ O ⁴ N ²
C : 44.97	45.1 %
H : 5.63	5.4 »
N : 15.09	15.0 »

Il n'est pas plus difficile d'éthérifier l'acide hydantoïne-acétique avec *d'autres alcools*, tels que les alcools n-propylique, isobutylique, isoamylique, octylique secondaire et cyclohexanol.

Il suffit de faire passer à saturation un courant de gaz chlorhydrique dans un ballon contenant l'acide hydantoïne-acétique en suspension dans dix fois son poids de l'alcool choisi, et de chauffer au bain-marie jusqu'à ce que la dissolution soit totale.

Les éthers de l'acide hydantoïne-3-acétique étant en général très peu solubles dans le milieu alcoolique où ils prennent naissance, cristallisent par simple refroidissement de la masse.

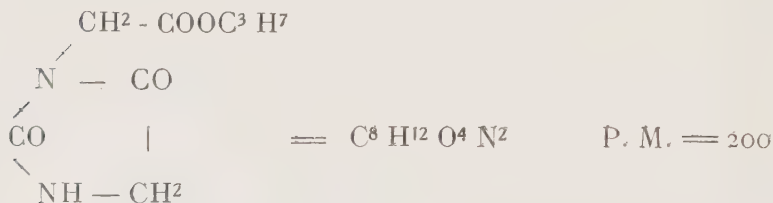
Le précipité cristallin est essoré. En chassant l'alcool dans le vide on obtient encore une certaine quantité d'éther. Il ne reste alors qu'à faire cristalliser les deux dépôts et à les mélanger ensuite si leur point de fusion est le même. Les rendements sont quantitatifs.

Les divers éthers hydantoïne-acétiques qui nous avons ainsi préparés et dont aucun terme n'était encore connu, sont des corps bien cristallisés et qu'on arrive très facilement à avoir à l'état pur. Leur point de fusion est relativement élevé ; nous verrons entre autres que celui de l'éther isoamylique est situé à 104° et celui de l'éther octylique secondaire à 84°, résultats particulièrement remarquables étant donné qu'en général les dérivés des alcools en question ont peu de tendance à la cristallisation.

Aussi pourrait-on, le cas échéant, s'adresser aux éthers de l'acide hydantoïne-3-acétique comme dérivés utilisables pour la caractérisation et l'indentification des divers alcools, primaires et secondaires tout au moins. Il serait aisé d'en régénérer par saponification les alcools ayant servi à les former et leur obtention très facile présenterait parfois certains avantages sur celle des semicarbazones de pyruvates ⁽¹⁸⁾ ou sur celles des allophanates ⁽¹⁹⁾.

Nous ajouterons cependant que nous n'avons pu préparer de la même manière l'hydantoïne-3-acétate de méthyle car à la fin de la réaction on retrouve l'acide inaltéré.

HYDANTOÏNE-3-ACÉTATE DE N. PROPYLE



Obtenu à partir de l'acide hydantoïne-3-acétique et de l'alcool propylique en présence de gaz chlorhydrique, il constitue de fines aiguilles feutrées qui, cristallisées dans un mélange de benzène et de pétrole 60°-80° fondent à 116°, sont insolubles dans le pé-

(18) BOUVEAULT. C. R. Acad. Sc. (1904), t. 138, p. 984.

(19) BEHAL. Bull. Soc. Chim. (1912), t. 11, p. 91 et 1919 ; t. 25, p. 452 et 473

trôle 60°-80°, peu solubles dans l'éther et dans le benzène, assez solubles dans l'eau et très solubles dans l'alcool absolu.

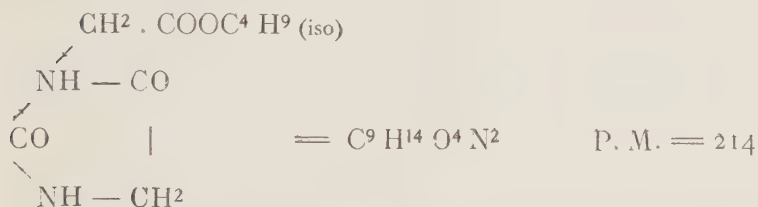
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2030 ; CO² = 0 gr. 3553 :
H²O = 0 gr. 1141.

Pour N : Substance = 0 gr. 2265 : Volume de gaz lu sur l'eau
à 16° = 28 cm³, 5 sous 741 m/m à 17°.

Trouvé	Calculé pour C ⁸ H ¹² O ⁴ N ²
C : 47.73	48.0 %
H : 6.24	6.0 »
N : 14.20	14.0 »

HYDANTOINE-3-ACETATE D'ISOBUTYLE



Lorsqu'on réalise l'éthérisation de l'acide hydantoïne-3-acétique par l'alcool isobutylique saturé de gaz chlorhydrique, on obtient finalement, après recristallisation dans un mélange de benzène et de pétrole, des aiguilles fondant à 124° qui sont constitués par l'hydantoïne-3-acétate d'isobutyle. Ce corps est insoluble dans le pétrole 60°-80°, très peu soluble dans l'éther, peu soluble dans le benzène et très soluble dans l'alcool absolu. Il ne se dissout dans l'eau qu'à ébullition de cette dernière et recristallise par refroidissement.

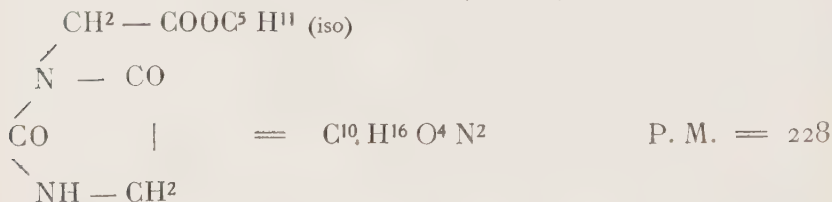
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2092 ; CO² = 0 gr. 3878
H²O = 0 gr. 1209.

Pour N : Substance = 0 gr. 2198 ; Volume de gaz lu sur l'eau
à 20° = 25 cm³, 9 sous 756 m/m à 18°.

Trouvé	Calculé pour $C^9H^{14}O^4N^2$
C : 50.56	50.5 %
H : 6.42	6.5 »
N : 13.31	13.1 »

HYDANTOINE-3-ACETATE D'ISOAMYLE (ordinaire)



Préparé comme son homologue inférieur à partir de l'alcool isoamylique du commerce ⁽²⁰⁾, l'éther qu'on obtient ainsi se dépose d'un mélange de benzène et de pétrole 60°-80° en belles paillettes qui fondent à 104°. Elles sont insolubles dans le pétrole 60°-80°, assez solubles dans l'éther anhydre plus encore dans le benzène et très solubles dans l'alcool absolu. On peut les dissoudre dans l'eau bouillante d'où elles reprécipitent par refroidissement.

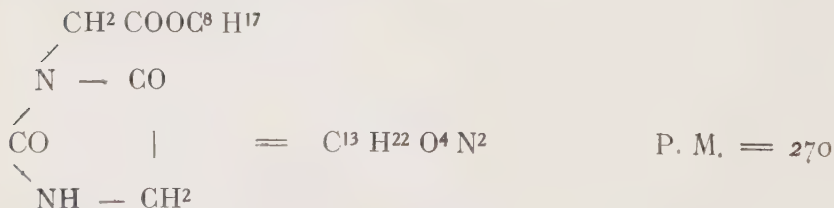
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2168 ; CO² = 0 gr. 4183 ;
H²O = 0 gr. 1414.

Pour N : Substance = 0 gr. 1989 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 19° = 21 cm³, 9 sous 757 m/m, 4 à 20°.

Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{16}O^4N^2$
C : 52.62	52.6 %
H : 7.24	7.0 »
N : 12.52	12.3 »

HYDANTOINE-3-ACETATE D'OCTYLE SECONDAIRE.



(20) Nous spécifions l'origine de l'alcool employé parce que l'alcool isoamylique rigoureusement pur aurait peut-être fourni un éther présentant un point de fusion légèrement plus élevé. — (Cf. R. LOCQUIN, *Bull. Soc. Chim.* (1904), t. 31, p. 599.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2113 ; CO² = 0 gr. 4265 ;
H²O = 0 gr. 1292.

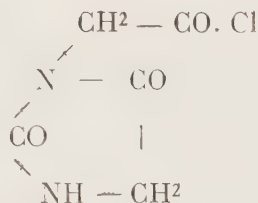
Pour N : Substance = 0 gr. 2247 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 22° = 23 cm³, 2 sous 742 m/m, 3 à 20°.

Trouvé	Calculé pour C ¹¹ H ¹⁶ O ⁴ N ²
C : 55.05	55.0 %
H : 6.79	6.7 »
N : 11.33	11.6 »

TRANSFORMATION DE L'ACIDE HYDANTOÏNE-3-ACÉTIQUE

EN CHLORURE D'ACIDE

Aucun des expérimentateurs qui s'étaient occupés de l'acide hydantoïne-3-acétique n'avait essayé de le transformer en chlorure d'acide :



Nous avons pensé que l'obtention de ce corps pouvait présenter quelque intérêt et nous nous sommes appliqués à mettre au point un procédé de préparation.

L'emploi du chlorure de thionyle nous a conduit facilement au résultat désiré et si, en raison de la rapidité avec laquelle il s'altère, nous n'avons pas réussi à isoler à l'état rigoureusement pur le *chlorure d'hydantoïne-3-acétyle*, nous avons néanmoins établi d'une façon certaine son existence par les dérivés qu'il fournit au contact des bases azotées telles que l'ammoniaque, les composés aminés et les pyrazolines.

Préparation du Chlorure d'hydantoïne-3-acétyle.

On introduit dans un ballon de Würtz bien sec des poids égaux d'acide hydantoïne-3-acétique (P. M. = 138) et de chlorure de thionyle (P. M. = 119), ce qui représente un léger excès de ce dernier. Le ballon étant ensuite surmonté d'un long tube en verre, on commence à le chauffer doucement au bain-marie. La réaction ne tarde pas à se manifester par un dégagement de gaz chlorhydrique et continue régulièrement. Parallèlement au dégagement gazeux on observe une liquéfaction progressive de la masse. Au bout d'une demi-heure environ, la chloruration est achevée. Le ballon contient alors un liquide visqueux, légèrement coloré en jaune brun.

On arrête le chauffage, transforme le ballon en appareil distillatoire et chasse l'excès de chlorure de thionyle sous un bon vide en chauffant le moins possible.

Le résidu obtenu ne tarde pas à se solidifier. Malheureusement il est insoluble dans l'éther, dans le toluène ou le chloroforme, très peu soluble à froid dans le tétrachlorure de carbone ou le trichloréthylène. Il ne se dissout notablement que dans le tétrachlorure d'éthane chaud duquel il reprécipite par refroidissement.

Si on essaye alors d'isoler le dépôt solide, on constate qu'il est constitué par un mélange, en proportions variables suivant la rapidité avec laquelle on opère, de chlorure et d'acide hydantoïne-acétique.

Le point de fusion ne peut donner aucune indication car le chlorure d'acide se décompose sous l'action de la chaleur. Par suite de la rapidité avec laquelle s'altère ce chlorure au cours des différentes manipulations qu'on effectue pour le préparer, nous avons renoncé à l'isoler à l'état pur et nous nous sommes contentés de l'utiliser à *l'état brut*, tel qu'il se présente après l'élimination de l'excès de chlorure de thionyle.

Le résidu qu'on obtient ainsi est dissout dans du tétrachlorure d'éthane à chaud et c'est cette solution que nous faisons réagir sur les différents corps basiques.

Il est également possible de partir du produit solide cristallisé de sa solution tétrachloroéthanique, mais cette manière d'opérer est moins sûre pour les raisons que nous avons exposées ci-dessus.

Pour identifier notre chlorure d'acide, nous l'avons fait réagir sur l'aniline en vue d'obtenir l'anilide correspondant. Nous avons fait varier autant que possible les conditions expérimentales, mais nous sommes toujours arrivés au même produit.

1° Au résidu constitué par le chlorure d'acide brut préparé à partir de 2 gr. d'acide hydantoïne-3-acétique on ajoute, après l'avoir dissoute dans 30 gr. de toluène, 1 gr. 5 d'aniline (P. M. = 93), c'est-à-dire un excès suffisant pour permettre simultanément la condensation et la fixation de l'acide chlorhydrique qui prend naissance dans la réaction.

Un léger échauffement se produit.

On chauffe un peu au bain-marie ce qui provoque un vive réaction et le contenu du ballon prend l'aspect d'une masse solide jaunâtre. On abandonne alors le tout pendant vingt-quatre heures au repos à la température ordinaire, ajoute ensuite de l'eau et fait bouillir pour chasser le toluène. Par refroidissement se dépose un abondant précipité qu'on essore et fait recristalliser dans beaucoup d'alcool. On obtient ainsi des petites paillettes brillantes, légèrement colorées en jaune et qui fondent à 213°-214°. Après décoloration sur du noir végétal et recristallisation dans l'eau, le produit est blanc et fond nettement à 215° sans charbonner.

2° A un mélange d'aniline et de pyridine dans l'éther anhydre on ajoute par petites portions la quantité calculée de chlorure d'hydantoïne-3-acétyle *solide* obtenu par cristallisation dans le tétrachloroéthane. La réaction est très énergique, l'introduction du chlorure étant accompagnée d'une sorte de crépitement et provoquant une notable élévation de température. Le dépôt formé est ensuite essoré, lavé avec un peu d'eau pour éliminer le chlorhydrate de pyridine, décoloré sur du noir végétal et recristallisé dans l'eau. On obtient des paillettes brillantes fondant nettement à 215° comme dans le cas précédent.

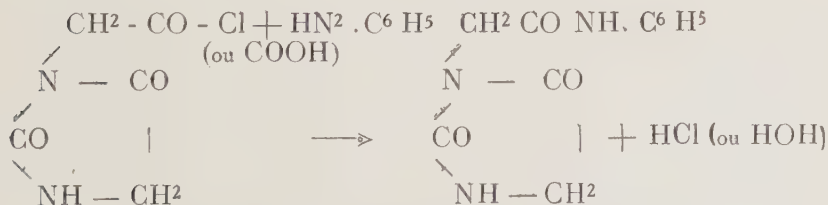
3° Nous avons aussi fait réagir le chlorure d'acide sur l'aniline en milieu aqueux alcalin suivant la méthode Schotten-Baumann. Pour cela nous avons laissé tomber par petites portions et en agitant constamment, un excès de chlorure d'acide solide dans la quantité correspondante d'aniline surnageant une solution de bicarbonate de sodium. La réaction est vive comme dans les cas précédent. L'anilide se dépose et on l'essore. Ce procédé fournit un produit très propre qui n'a pas besoin d'être décoloré au moyen du noir végétal et qui fond également à 215° après recristallisation dans l'eau.

4° Le même produit peut être aussi obtenu directement à partir de l'acide hydantoïne-3-acétique et de l'aniline sous la simple action de la chaleur.

A cet effet, le sel d'aniline est chauffé à sec au bain d'huile pendant plusieurs heures à 150°, température qui ne doit pas être dépassée sous peine de provoquer une décomposition. Le dépôt brun qui reste ainsi dans le ballon est alors additionné d'eau qu'on fait bouillir pour chasser l'excès d'aniline. On décolore ensuite avec du noir végétal et par refroidissement se déposent de fines paillettes fondant à 215° et en tous points identiques à celles que nous avons préparées par les autres procédés.

Le mélange des différents échantillons ainsi obtenus présente d'ailleurs le même point de fusion.

Ainsi qu'en témoigne l'analyse, ce produit fondant nettement à 215° sans charbonner est constitué par l'anilide formé suivant l'équation :



Cet anilide est insoluble dans l'éther, dans le benzène et dans l'eau froide, soluble dans l'eau à ébullition d'où il reprécipite

par refroidissement. Il se dissout assez bien dans l'alcool et très facilement dans la pyridine.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr 1954 ; CO² = 0 gr. 4056 ;
H²O = 0 gr 0868.

Pour N : Substance = 0 gr 2292 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 22° = 36 cm³, 6 sous 755 m/m, à 17°.

Trouvé	Calculé pour C ¹¹ H ¹¹ O ³ N ³
C : 56.61	56.6 %
H : 4.93	4.7 »
N : 17.84	18.0 »

Après avoir reconnu que le chlorure d'hydantoïne-3-acétyle réagissait normalement sur l'aniline pour conduire à l'anilide correspondant, nous l'avons fait réagir sur d'autres composés aminés et nous avons constaté que les résultats sont tout aussi normaux avec la benzylamine, la pipéridine, la méthyl-3-isopropyl-5-pyrazoline, l'aminocétate et l'aminomalonate d'éthyle.

Voici le mode opératoire que nous avons finalement adopté :

On prépare d'une part le chlorure d'acide ainsi que nous l'avons exposé précédemment et on le dissout dans du tétrachlorure d'éthane en quantité suffisante pour qu'il reste en solution même à froid.

On dissout d'autre part, dans un petit ballon, la quantité correspondante de produit basique (1 Mol. d'amine pour un Mol. de chlorure d'acide) dans de l'oxyde d'éthyle anhydre et on ajoute ensuite 1 Mol. de pyridine bien sèche destinée à fixer l'acide chlorhydrique qui sera mis en liberté au cours de la réaction.

On peut ne pas employer de pyridine, mais il est alors indispensable de faire intervenir le composé aminé en quantité double de celle que nous avons indiquée, la moitié étant soustraite à la réaction sous forme de chlorhydrate.

On fait ensuite tomber par petites portions la solution tétrachloréthanique de chlorure d'acide dans le mélange d'amine et

d'oxyde d'éthyle (additionné ou non de pyridine) en agitant continuellement et en ayant soin de refroidir. L'introduction du chlorure provoque généralement un crépitement et une notable élévation de température. Bientôt on voit apparaître dans le ballon un précipité coloré ordinairement en jaune brun, qui est constitué par un mélange des chlorhydrates d'amine ou de pyridine et du produit de condensation. Quand tout le chlorure d'acide est introduit, on laisse reposer pendant vingt-quatre heures pour permettre à la réaction de s'achever.

Le traitement à suivre par la suite est différent suivant la nature des corps auxquels on a affaire, en particulier suivant qu'ils sont *solubles* ou *insolubles* dans le mélange réactionnel.

Dans le premier cas, on soumet le contenu du ballon à un courant de vapeur d'eau qui a pour but d'enlever la totalité du tétrachlorure d'éthane dont on se débarrasserait difficilement par d'autres moyens. Quand tout le dissolvant chloré a été entraîné, la solution aqueuse est filtrée et par simple concentration on obtient enfin la cristallisation du produit de condensation. Il ne reste alors qu'à essorer ce dernier et à le faire recristalliser dans un dissolvant approprié.

Dans le second cas, c'est-à-dire quand on a affaire à des corps insolubles dans le mélange réactionnel, on ajoute de l'eau pour dissoudre le chlorhydrate formé et, s'il y a lieu, on essore l'amide qui peut être partiellement insoluble dans l'eau. Le liquide aqueux obtenu après essorage est épuisé plusieurs fois à l'éther dans le but d'éliminer le tétrachloroéthane et finalement évaporé au bain-marie; quand la concentration est suffisante, l'amide qui était en solution, cristallise par refroidissement.

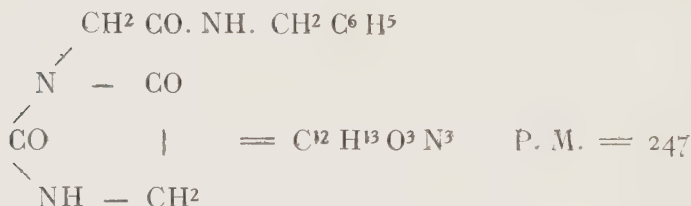
Les produits obtenus par action du chlorure d'hydantoïne-3-acétyle sur les composés aminés que nous avons cités ci-dessus sont généralement des corps bien cristallisés, facilement purifiables et qui fondent entre 150°-200°. Les rendements dépendent évidemment du degré de pureté du chlorure d'acide employé et dépassent ordinairement 50 %.

Etant donné que la préparation du chlorure d'hydantoïne-3-

acétyle est relativement aisée et que la condensation avec les composés aminés s'effectue d'une façon satisfaisante, même pour de petites quantités de matière, cette réaction pourrait être employée comme moyen de caractériser certains corps aminés. Nous ferons remarquer qu'en particulier elle semble tout à fait indiquée pour la caractérisation des *pyrazolines* dont, comme on le sait, il est parfois difficile d'obtenir des dérivés à point de fusion net (21).

Voici les corps que nous avons préparés :

Action du Chlorure d'Hydantoïne-3-Acétyle sur la Benzylamine



A un mélange de 1 gr. 1 de benzylamine (1/100 M) et de 0 gr. 8 de pyridine (1/100 M) dans l'éther anhydre on ajoute, par petites portions, une solution tétrachloroéthanique de chlorure d'acide préparé à partir de 1 gr. 6 d'acide hydantoïne-3-acétique.

Quand la réaction est finie, on chasse par la vapeur d'eau le tétrachloroéthane, puis on concentre la solution aqueuse. Par refroidissement l'amide cristallise.

Après une recristallisation dans l'alcool absolu, on obtient de fines aiguilles qui fondent à 209°-210°; elles ne sont solubles qu'à chaud dans l'eau et un peu moins dans l'alcool d'où elles recriss-

(21) Consulter à ce propos les récentes publications de MM. LOCQUIN et HEILMANN (C. R. Acad. Sc. et Bull. Soc. chim., 1929).

fallissent par refroidissement. Elles sont insolubles dans l'éther et dans le benzène.

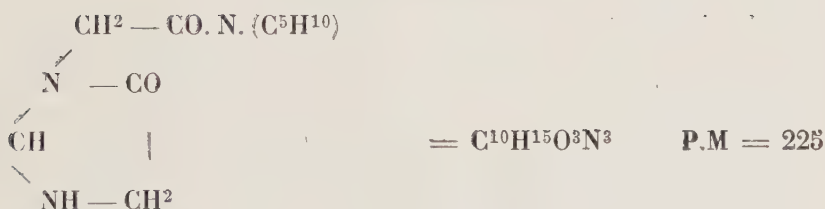
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2235 ; CO² = 0 gr. 4769 ;
H²O = 0 gr. 1087.

Pour N : Substance = 0 gr. 1875 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 18° = 28 cm³, 1 sous 755 m/m à 20°.

Trouvé	Calculé pour C ¹² H ¹³ O ³ N ³
C : 58.19	58.3 %
H : 5.44	5.3 »
N : 17.06	17.0 »

**ACTION DU CHLORURE D'HYDANTOINE-3-ACETYLE
SUR LA PIPERIDINE**



On prépare le chlorure d'acide à partir de 1 gr. 6 d'acide hydantoïne-acétique (1/100 M) ; on le dissout dans du tétrachloroéthane et on ajoute peu à peu cette solution à 1 gr.7 de pipéridine (2/100 M) dissoute elle-même dans de l'éther anhydre.

La réaction est vive, au point de provoquer des projections et un dépôt solide apparaît. Quand elle est achevée on ajoute de l'eau. Tout se dissout. La solution aqueuse est alors épuisée à l'éther (ce qui n'enlève que le tétrachloroéthane) puis évaporée à sec dans le vide. Le résidu est ensuite cristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi de grands cristaux prismatiques qui fondent à 168°. Ils sont insolubles dans l'éther, peu solubles dans l'alcool, assez solubles dans l'eau.

ANALYSE :

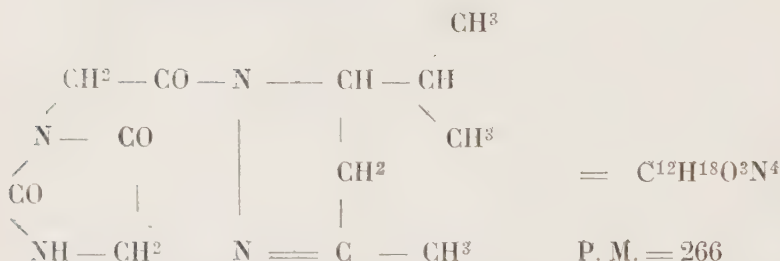
Pour C et H : Substance = 0 gr. 2179 ; CO^2 = 0 gr. 4243 ;
 H^2O = 0 gr. 1087.

Pour N : Substance = 0 gr., 1594 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 14° = 26 cm^3 , 2 sous 747 m/m à 16° .

Trouvé	Calculé pour $\text{C}^{10}\text{H}^{15}\text{O}^3\text{N}^3$
C : 53.11	53.3 %
H : 6.89	6.7 »
N : 18.87	18.7 »

ACTION DU CHLORURE D'HYDANTOÏNE-3-ACÉTYLE

SUR LA METHYL-3-ISOPROPYL-5-PYRAZOLINE



Le chlorure d'acide préparé à partir de 2 gr. 4 d'acide hydantoïne-3-acétique (1.5/100 M) préalablement dissout dans le tétrachloroéthane, est introduit dans un petit ballon contenant 2 gr. de pyrazoline (1.5/100 M) et 1 gr. 2 pyridine (1.5/100 M) dans de l'oxyde d'éthyle anhydre. Au bout de vingt-quatre heures on ajoute de l'eau et épuise à l'éther pour éliminer la pyrazoline qui n'aurait pas réagi. La solution aqueuse est ensuite évaporée à sec dans le vide et le résidu redissous dans l'eau. Par concentration de la solution aqueuse filtrée sur du noir végétal, on obtient le produit de condensation, cristallisant en petites tablettes qui fondent à 185° . Elles sont insolubles dans l'éther et dans le benzène, assez peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool absolu.

Si, à la fin de la réaction on n'ajoute pas une quantité suffisante d'eau, le produit ne se dissout pas entièrement, on peut alors l'essorer et le faire cristalliser séparément.

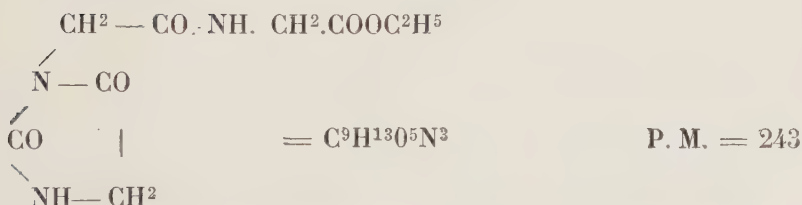
ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2632 ; CO² = 0 gr. 5224 ;
H²O = 0 gr. 1607.

Pour N : Substance = 0 gr. 1360 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 21° = 25 cm³, 6 sous 753 m/m à 17°.

Trouvé	Calculé pour C ¹² H ¹⁸ O ³ N ⁴
C : 54.13	54.1 %
H : 6.78	6.8 »
N : 21.08	21.1 »

**ACTION DU CHLORURE D'HYDANTOINE-3-ACETYLE
SUR L'AMINOACETATE D'ETHYLE**



Le composé dont la formule figure ci-dessus s'obtient aisément en faisant réagir le chlorure d'acide obtenu à partir de 2 gr. 4 acide (1.5/100 M) en solution tétrachloroéthanique sur un mélange d'aminocétate brut (2 gr. 5) et de pyridine (1 gr. 2) au sein de l'oxyde d'éthyle anhydre.

Après un traitement identique à celui indiqué dans les cas précédents, on obtient le produit normal de condensation lequel, par cristallisation dans l'eau, se dépose en petites aiguilles fondant à 168°, insolubles dans l'éther, très peu solubles dans le benzène, solubles à chaud seulement dans l'alcool et dans l'eau et recristallisent par refroidissement de ces solvants.

ANALYSE :

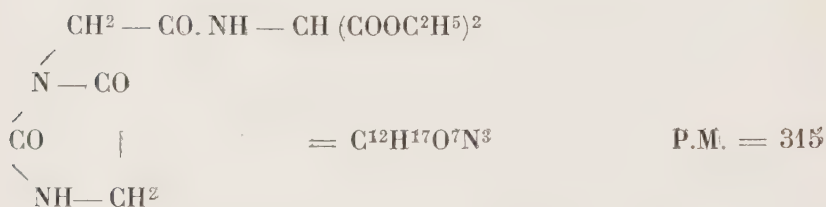
Pour C et H : Substance = 0 gr. 2668 ; CO^2 = 0 gr. 4324 ;
 H^2O = 0 gr. 1304.

Pour N : Substance = 0 gr., 2043 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 20° = 31 cm^3 , 1 sous 757 m/m, 7 à 16°.

Trouvé	Calculé pour $\text{C}^9\text{H}^{13}\text{O}^5\text{N}^3$
C : 44.20	44.4 %
H : 5.43	5.3 »
N : 17.2	17.3 »

ACTION DU CHLORURE D'HYDANTOINE-3-ACÉTYLE

SUR L'AMINOMALONATE D'ÉTHYLE



L'action du chlorure d'hydantoïne-3-acétyle (1 M) sur l'aminomalonate d'éthyle (1 ou 2 M) en présence ou non de pyridine conduit, en suivant le même mode opératoire que dans les cas précédents, au produit normal de condensation. Cristallisé dans l'alcool absolu, il se présente sous la forme de fines aiguilles soyeuses qui fondent à 172°-173°. Elles sont insolubles dans l'éther, solubles à chaud dans le benzène, dans l'alcool et dans l'eau et recristallisent par refroidissement.

ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2795 ; CO^2 = 0 gr 4672 ;
 H^2O = 0 gr. 1406.

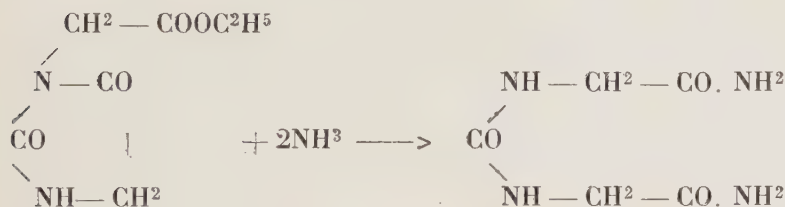
Pour N : Substance = 0 gr. 2229 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 14° = 26 cm^3 , 3 sous 738 m/m, 3 à 14°.

Trouvé	Calculé pour $C^{12}H^{17}O^7N^3$
C : 45.59	45.7 %
H : 5.59	5.4 »
N : 13.40	13.3 »

AMIDE HYDANTOÏNE-3-ACÉTIQUE

Gränacher et Landolt affirment, au cours de leur travail, qu'ayant fait réagir 1 gr. d'éther hydantoïne-3-acétique sur 10 gr. d'ammoniaque aqueuse à température ordinaire, ils ont obtenu, au bout de cinq heures, des aiguilles blanches fondant à 226°-228° et correspondant d'après l'analyse qu'ils ont effectuée à *un diamide* en $C^5H^{10}O^3N^4$, qui serait le carbamidodiacétamide.

Autrement dit l'ammoniaque aqueuse, se comportant comme le font la soude et la baryte, ouvre le cycle hydantoïnique et donne ensuite le diamide correspondant au diacide ouvert :



Les mêmes Auteurs attirent l'attention sur ce fait que lorsqu'on traite le carbamidodiacétate d'éthyle par de l'ammoniaque *aqueuse* on n'obtient pas d'amide mais que l'éther est décomposé. Nous verrons plus loin que nous ne sommes pas d'accord avec eux sur ce point.

Gränacher et Landolt ajoutent qu'il est néanmoins possible de faire réagir normalement l'ammoniaque sur le carbamidodiacétate d'éthyle à condition d'employer *l'ammoniaque liquide anhydre* et qu'on obtient dans ces conditions des aiguilles fondant à 226°-228° qui seraient identiques à celles qui prennent naissance à partir de l'hydantoïne-acétate et de l'ammoniaque aqueuse.

En un mot, Gränacher et Landolt n'ont pas réussi à préparer le *monoamide correspondant à l'éther hydantoïne-3-acétique* et l'action de l'ammoniaque aqueuse sur ce dernier éther leur aurait fourni uniquement le *carbamidodiacétamide* identique à celui qui se forme dans l'action de l'ammoniaque liquide anhydre sur le *carbamidodiacétate d'éthyle*.

Voici les résultats auxquels nous sommes arrivés en reprenant l'étude de cette question :

A) ACTION DE L'AMMONIAQUE SUR L'HYDANTOÏNE-3-ACÉTATE D'ÉTHYLE

Par action, à la température ordinaire pendant une ou deux heures, d'une solution aqueuse saturée de gaz ammoniac à 0° sur l'éther hydantoïne-3-acétique, il se produit la précipitation d'un produit blanc qu'on essore et dont on évapore les eaux mères dans le vide. En faisant cristalliser dans l'eau le résidu de cette évaporation, on retire d'abord un corps identique au premier dépôt et constitué par de belles paillettes brillantes qui fondent vers 260° en se décomposant et en charbonnant. Elles sont peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, l'éther et le benzène et leur composition correspond à celle du *carbamidodiacétamide*.

ANALYSE :

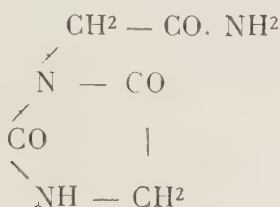
Pour C et H : Substance = 0 gr. 2386 ; CO² = 0 gr. 3044 ;
H²O = 0 gr. 1204.

Pour N : Substance = 0 gr. 1272 ; volume de gaz lu sur l'eau
à 22° = 36 cm³,4 sous 755 m/m à 17°.

Trouvé	Calculé pour C ⁵ H ¹⁰ O ³ N ⁴
C : 34.79	34.5 %
H : 5.60	5.7 »
N : 31.97	32.2 »

On retire ensuite un deuxième dépôt se présentant sous l'aspect de fines aiguilles qui fondent nettement à 225°-226° *sans charbonner* et qui sont plus solubles dans l'eau que les paillettes pré-

cédemment mentionnées. Leur analyse donne des chiffres correspondant à l'hydantoïne-3-acétamide qui est un monoamide :



ANALYSE :

Pour C et H : Substance = 0 gr. 2816 ; CO² = 0 gr. 3920 ; H²O = 0 gr. 1159.

Pour N : Substance = 0 gr., 1790 : volume de gaz lu sur l'eau à 18° = 41 cm³, 9, sous 758 m/m à 16°.

Trouvé	Calculé pour C ⁵ H ⁷ O ³ N ³
C : 37.97	38.2 %
H : 4.57	4.5 »
N : 26.78	26.7 »

Ce dernier corps ne se formant qu'en très petites quantités par rapport au premier et en proportions variables suivant la façon dont on opère, nous nous sommes appliqués à le reproduire d'une façon plus certaine et en quantité plus abondante en faisant agir sur l'ammoniaque le chlorure d'hydantoïne-3-acétyle que nous avions préalablement préparé.

B. — ACTION DE L'AMMONIAQUE

SUR LE CHLORURE D'HYDANTOÏNE-3-ACÉTYLE

Dans une première expérience nous avons ajouté, par petites portions, le chlorure d'acide solide dans une solution aqueuse d'ammoniaque refroidie extérieurement par de la glace. La réaction est encore très vive et on obtient presque exclusivement les paillettes de carbamidodiacétamide fondant vers 260°, comme dans le cas précédent.

Nous avons alors expérimenté l'action de l'ammoniaque sur le chlorure d'acide *en milieu anhydre*.

Ce traitement est réalisable de deux manières différentes :

a On peut partir d'une solution tétrachloroéthanique du chlorure d'acide dans laquelle on fait arriver un courant de gaz ammoniac bien sec. Mais ce mode d'opération n'est pas très recommandable, car la réaction est extrêmement vive et le tube abducteur d'ammoniac s'obstrue rapidement. Néanmoins, on obtient ainsi presque exclusivement le *monoamide* hydantoïne-3-acétique en aiguilles fondant à 225°-226°.

Pour avoir ce dérivé bien propre, il est nécessaire de décolorer, au moyen du charbon de peuplier, la solution aqueuse dans laquelle on effectue la cristallisation.

b Les résultats sont bien plus satisfaisants lorsqu'on fait agir une solution tétrachloroéthanique du chlorure d'acide sur une solution de gaz ammoniac dans de l'éther anhydre saturée à la température de 0°.

Dans ce dernier cas on obtient uniquement les aiguilles fondant à 225°-226° constitués par l'hydantoïne-3-acétamide qu'il est également nécessaire de nettoyer par l'intermédiaire du noir végétal.

Les rendements de cette opération sont bons et c'est indubitablement le meilleur moyen de préparer ce monoamide qui est notablement plus soluble dans l'eau que le carbamidodiacétamide fondant vers 260°.

C. — ACTION DE L'AMMONIAQUE AQUEUSE

SUR LE CARBAMIDODIACETATE D'ETHYLE

On ajoute 1 gr. d'éther carbamidodiacétique dans un petit flacon contenant 10 gr. d'une solution aqueuse de gaz ammoniac saturé à 0°. Le carbamidodiacétate d'éthyle étant extrêmement peu soluble dans ce milieu, il y a lieu d'agiter le mélange pendant quelque temps sur une machine à secousses. L'éther carbamidodiacétique ne tarde pas à se dissoudre et à la place des fines aiguilles, dont il était constitué, on voit apparaître dans le flacon une poudre blanche.

Au bout de vingt-quatre heures on essore le précipité et on le fait cristalliser dans l'eau. On obtient ainsi des petites paillettes fondant vers 260° en se décomposant et en charbonnant et qui sont absolument identiques à celles obtenues précédemment par action de l'ammoniaque aqueuse sur l'éther hydantoïne-3-acétique.

Ainsi qu'en témoigne le dosage d'azote ci-dessous, elles sont constituées par le carbamidodiacétamide.

DOSAGE D'AZOTE :

Substance = 0 gr. 1019; volume de gaz lu sur l'eau à 21° = 29 cm³, 2 sous 746 m/m 7 à 19°.

Trouvé
N : 31.90

Calculé pour C₅H₁₀O₂N₄
32.2 %

D. — CONCLUSIONS

De nos expériences, il résulte clairement que l'action de l'ammoniaque aqueuse concentrée sur l'éther hydantoïne-3-acétique, fournit un mélange en proportions variables, de carbamidodiacétamide (paillettes fondant vers 260° avec décomposition) et d'hydantoïne-3-acétamide (aiguilles fondant nettement à 225°-226°), mélange dont, par cristallisation fractionnée dans l'eau, on peut séparer les deux produits le constituant.

La formation de l'hydantoïne-3-acétamide, dans ces conditions, avait échappé à Gränacher et Landolt.

Toutefois, cette façon d'opérer ne fournissant que très peu du monoamide en question, il est préférable pour l'avoir exclusivement et en plus grande quantité, de faire réagir le chlorure d'hydantoïne-3-acétyle sur l'ammoniaque *en milieu anhydre*.

Par contre, l'action du chlorure d'acide sur l'ammoniaque aqueuse fournit uniquement, par suite de l'ouverture du cycle hydantoïnique, le carbamidodiacétamide, fondant en se décomposant vers 260°, diamide qu'on peut également préparer, contrairement aux affirmations de Gränacher et Landolt, par action de l'ammoniaque aqueuse sur l'éther carbamidodiacétique.

D'un autre côté, nous avons vu que Gränacher et Landolt ont eu entre les mains le carbamidodiacétamide auquel ils attribuent le point de fusion de 226°-228°. Ce point de fusion est sensiblement le même que celui (225°-226°) assigné par nous à l'hydantoïne-3-acétamide, tandis que nous avons toujours constaté que le carbamidodiacétamide fond en réalité vers 260°, c'est-à-dire à une température beaucoup plus élevée *et en se décomposant*. Sur ce point, nous sommes d'ailleurs d'accord avec Emil Fischer ⁽²²⁾ qui, ayant fait réagir l'ammoniaque sur ce qu'il appelait le « β -carbäthoxylglycylglycinester » (lequel, ainsi que nous le verrons plus loin, n'est pas autre chose que le carbamidodiacétate d'éthyle), a obtenu un diamide fondant, d'après ce Savant, au-dessus de 240°, *en se décomposant*, et dont l'analyse correspond à la composition $C^5H^{10}O^3N^4$, c'est-à-dire celle du carbamidodiacétamide.

L'explication de l'erreur commise par Gränacher et Landolt se trouve dans ce fait que ces Auteurs ont eu affaire à un mélange de monoamide et de diamide dans lequel ce dernier se trouvait en proportion tellement prédominante que l'analyse qu'ils ont effectuée a pu leur faire croire qu'ils n'avaient affaire qu'à ce diamide alors que la petite quantité de monoamide qu'il renfermait avait provoqué l'abaissement du point de fusion de l'ensemble.

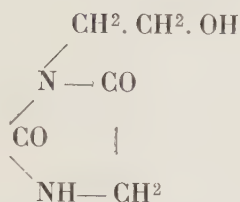
Nous avons effectivement vérifié qu'il suffit d'additionner le carbamidodiacétamide (décomposable au-dessus de 240°) d'une trace d'hydantoïne-3-acétamide fondant à 225° pour faire descendre le point de fusion du mélange au voisinage de cette dernière température et que, par conséquent, on ne saurait conserver celle-ci comme représentant le point de fusion du carbamidodiacétamide.

Tentative de Réduction de l'Ether Hydantoïne-3-acétique par le procédé de Bouveault et Blanc

Nous avons essayé de réaliser la réduction de l'éther hydantoïne-3-acétique par le sodium et l'alcool suivant la technique de Bou-

(22) EMIL FISCHER. *Ber. D. ch. G.* (1903), t. 36, p. 2094.

veault et Blanc, et cela dans l'espoir d'arriver à l'alcool primaire correspondant :



Dans ce but, nous avons fait tomber une solution alcoolique d'éther hydantoïne-3-acétique (18 gr. d'éther dans 200 gr. d'alcool absolu) dans un ballon contenant du sodium (13 gr.) en morceaux. L'introduction de la solution alcoolique provoque bientôt l'apparition d'un abondant précipité constitué vraisemblablement par le dérivé sodé de l'éther.

À la fin de la réaction, tout le contenu du ballon se prend en masse qu'on essore. Après avoir mis le dépôt solide en suspension dans l'alcool absolu, nous l'avons soumis à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux, puis, ayant filtré le chlorure de sodium formé, nous avons évaporé le filtrat, ce qui ne nous a laissé qu'un résidu insignifiant, lequel par cristallisation dans l'alcool absolu se sépara en deux dépôts très peu abondants l'un et l'autre : le premier, fondant à 148°, est constitué par du carbamidodiacétate ; le second, fond à 119°, et n'est autre chose que l'éther hydantoïne-3-acétique qu'on retrouve inaltéré.

Il résulte donc de cet essai que sous l'action du sodium et de l'alcool, dans les conditions expérimentales ci-dessus, l'éther hydantoïne-3-acétique ne se comporte pas de la même façon que les autres éthers-sels qui conduisent ainsi à l'alcool correspondant mais qu'il subit une décomposition profonde. On ne peut en effet retirer, à la fin de la réaction, que très peu d'éther initial à côté d'une quantité semblable de carbamidodiacétate résultant de l'ouverture du cycle hydantoïnique sous l'influence de l'éthylate de sodium.

Tentative d'alcoylation de l'Ether Hydantoïne-3-acétique

Nous espérons qu'en faisant réagir un iodure alcoolique sur l'éther hydantoïne-3-acétique *sodé* nous obtiendrions des éthers hydantoïne-acétiques substitués en position 5 identiques à ceux qu'avaient déjà préparés d'une autre manière Johnson et ses collaborateurs.

Après avoir dissous 18 gr. 1/10 M d'éther hydantoïne-acétique dans environ trois fois son poids d'alcool absolu, nous lui avons ajouté une solution alcoolique d'éthylate de sodium préparée à partir de 2 gr. 3 de sodium (1/10 At) et de 25 gr. alcool absolu.

Nous avons constaté qu'il se produit immédiatement un abondant précipité constitué vraisemblablement par le dérivé sodé. Nous avons alors ajouté 18 gr. 1/10 M d'iodure d'isobutyle et chauffé le tout pendant seize heures au bain d'eau salée. Mais à la fin de l'opération, après les traitements d'usages, nous n'avons obtenu aucune trace du produit de condensation désiré et de plus nous n'avons pu récupérer que des traces de l'éther hydantoïne-3-acétique primitif.

De même que dans la tentative de réduction par le sodium et l'alcool, l'éthylate de sodium détruit donc complètement la molécule en question.

Préparation du dérivé sodé en milieu Benzénique par le Sodium en fils

Pour éviter l'action destructive de l'éthylate de sodium nous avons pensé que les résultats seraient peut-être plus favorables en essayant de préparer le dérivé sodé au moyen du sodium en fils au sein de l'oxyde d'éthyle ou du benzène anhydres. C'est ce dernier dissolvant que nous avons choisi. D'autre part, au lieu de partir de l'hydantoïne-3-acétate d'éthyle qui est très peu soluble dans le benzène, nous avons employé de l'*Hydantoïne-3-acétate d'isoamyle*, dont la solubilité est plus grande.

L'hydantoïne-3-acétate d'isoamyle (11 gr. 5 = 0.05 M) fut

dissous dans environ sept fois son poids de benzène et dans cette solution nous avons introduit 1 gr. 2 de sodium en fils. Il se dégagait de l'hydrogène et le sodium s'attaqua peu à peu. Au bout de vingt-quatre heures tout le métal avait disparu, mais sans donner lieu à la précipitation d'un dérivé solide. Pour vérifier que la dissolution du sodium n'avait pas provoqué une destruction de l'éther initial, nous avons prélevé une fraction (7 gr. 5) de la solution ci-dessus et nous avons traité cette fraction par de l'eau glacée légèrement chlorhydrique pour neutraliser la soude. Puis, nous l'avons énergiquement agitée dans un décanteur.

Les deux couches liquides furent ensuite séparées et après avoir épuisé la couche aqueuse plusieurs fois avec du benzène et réuni les extraits benzéniques préalablement lavés à l'eau, nous avons chassé le dissolvant au bain-marie. Le résidu de cette évaporation, repris par du benzène, nous a fourni par addition de pétrole 60°-80° la précipitation de petites paillettes, en quantité correspondante à la fraction prélevée, fondant à 104° et identiques à celles qui constituaient le produit initial.

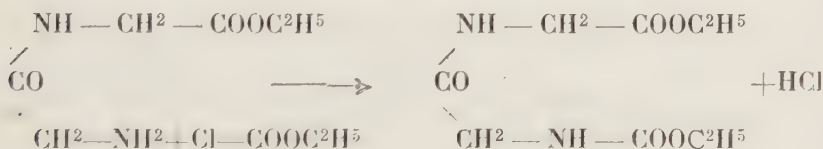
Cette expérience montre bien qu'il existe un dérivé sodé dans la solution benzénique et que le composé initial n'est pas altéré. Cependant, l'action subséquente de l'iodure d'isobutyle sur le résidu du liquide contenant ce dérivé sodé ne nous a pas fourni le produit normal de condensation que nous attendions.

Il semble donc que, dans les conditions expérimentales adoptées, l'alcoylation des éthers hydantoïne-3-acétiques ne soit pas réalisable et que tout traitement postérieur à la formation du dérivé sodé entraîne une dislocation de la molécule.

CHAPITRE IV

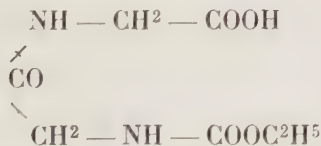
SUR LES ACIDES GLYCYLGLYCINCARBONIQUES

Au cours de ses travaux sur les acide aminés, EMIL FISCHER fut amené à préparer en collaboration avec E. FOURNEAU (1) le « carbäthoxylglycylglycinester ». Ce composé est assez soluble à chaud dans l'alcool, l'acétone ou le benzène et dans l'eau même à froid. Moins soluble dans l'éther acétique, l'oxyde d'éthyle et le pétrole léger. Cristallisé dans l'éther acétique, il fond nettement à 87°. Sa structure semble hors de doute puisqu'il provient de l'action de l'éther chlorocarbonique sur l'éther de la glycylglycine :



EMIL FISCHER constata que la saponification de ce diéther conduit, suivant le mode opératoire adopté, à deux produits différents :

a) L'action d'une solution de soude normale à température ordinaire ne provoque que la saponification d'un seul groupement éther-sel conduisant au monoacide que Fischer désigne sous le nom de « carboxäthylglycylglycin » et auquel il attribue la formule :



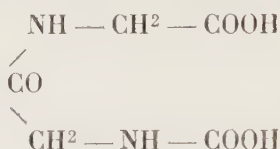
Ce composé cristallise en petites aiguilles fondant à 140°. Nous verrons plus loin quelles sont les raisons pour lesquelles Fischer a choisi cette formule.

b) Par contre, la saponification énergique du même éther —

(1) E. FISCHER et E. FOURNEAU, *Ber. D. Ch. G.* (1901), t. 34, p. 2868.

E. FISCHER, *Ber. D. Ch. G.* (1902), t. 35, p. 1095.

cinq heures d'ébullition à reflux avec de la soude normale, — fournit un diacide qui serait l'acide glycyglycinecarbonique :



lequel se présente sous la forme d'aiguilles solubles dans l'eau chaude, difficilement solubles dans l'alcool, insolubles dans l'oxyde d'éthyle et qui fondent vers 208° avec production d'un abondant dégagement gazeux. Fischer rééthérifia ⁽²⁾ le diacide en question en le faisant bouillir *pendant quelques minutes* avec une solution d'acide chlorhydrique alcoolique, ce qui entraîne la dissolution complète du produit. En traitant le liquide ainsi obtenu par un excès d'oxyde d'éthyle, il provoqua la précipitation de petites aiguilles, qui donnent à l'analyse les mêmes chiffres que le « carbäthoxylglycyglycinester » dont on était parti pour préparer le diacide, mais le point de fusion de l'éther ainsi obtenu est situé, après recristallisation du corps dans l'alcool absolu, à 146°-147°, alors que le « carbäthoxylglycyglycinester » initial fond à 87° seulement.

En outre, le nouvel éther diffère totalement, aussi bien par ses propriétés physiques que chimiques, du diéther primitif.

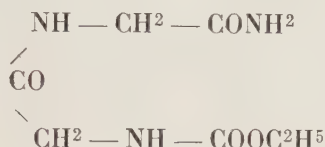
Il est insoluble dans l'oxyde d'éthyle, difficilement soluble dans le benzène, assez soluble dans le chlorforme, soluble à chaud dans l'eau et dans l'alcool d'où il recristallise par refroidissement.

Ces constatations ont amené Fischer à penser qu'il se trouvait en présence d'un cas spécial d'isomérisie qu'il ne réussit pas à élucider. Aussi se contenta-t-il d'appeler « α-carbäthoxylglycyglycinester » le produit initial fondant à 87° et « β-carbäthoxylglycyglycinester » le diéther isomère fondant à 146°-148°.

Fischer observa d'autre part que lorsqu'on saponifie l'éther fondant à 147°, on revient à un diacide en tous points identique à l'acide glycyglycinecarbonique qui lui avait donné naissance.

(2) E. FISCHER, BER. D. CH. G. (1903), t. 36, p. 2094.

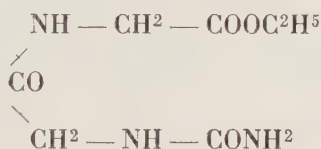
Les deux éthers α et β se comportent aussi d'une façon toute différente vis-à-vis de l'ammoniaque. Celle-ci à l'état liquide anhydre transforme le premier en un monoamide, le « carboxäthylglycylglycinamid » :



fondant à 183° avec décomposition. La structure de ce corps a été établie par simple comparaison, en ce sens que Fischer ayant fait agir le cyanate de potassium sur le chlorhydrate de l'éther de la glycylglycine :

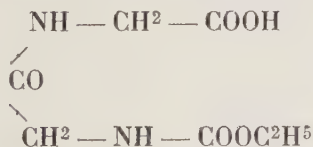


obtient ainsi le « carbamidoglycylglycinester » :



lequel fond à 163° et qui est totalement différent du monamide isomère précédemment mentionné.

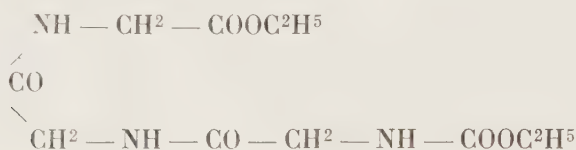
Il semble donc que dans le composé α primitif, les deux groupements $-\text{COOC}^2\text{H}^5$ ne sont pas équivalents. Celui qui est fixé au groupement $-\text{CH}^2-$ réagirait plus facilement sur l'ammoniaque que celui qui est fixé au groupement $-\text{NH}-$, et c'est pour la même raison que Fischer admet la formation du monoacide :



lors de la saponification ménagée de cet éther (v. page 137).

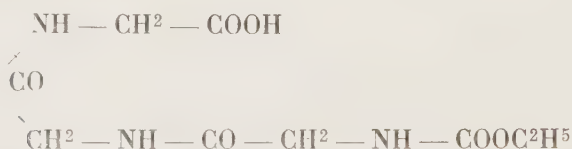
Le même traitement par l'ammoniaque liquide transforme

l'éther β en un *diamide* qui ne présente pas un point de fusion net. Chauffé rapidement en tube capillaire, ce diamide brunit vers 230° et fond vers 240° avec décomposition. Il est très différent du diamide résultant de l'action de l'ammoniaque liquide sur le « carbamidoglycylglycinester », diamide que Fischer appela « α carbamidoglycylglycinamid » et qui fond vers 206° avec décomposition également. En poursuivant ses recherches, Emil Fischer prépara aussi le « carbäthoxyldiglycylglycinester » :

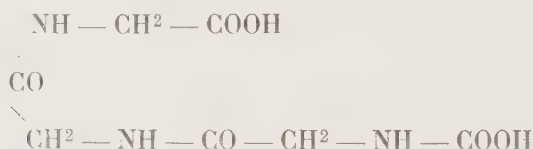


Ce corps se présente sous la forme d'aiguilles microscopiques qui fondent, après cristallisation dans l'alcool, à 160°-161°. Il est soluble dans l'eau chaude, sa solubilité décroît ensuite de plus en plus dans l'alcool, le chloroforme et l'oxyde d'éthyle.

De même que dans le cas précédent, la saponification alcaline de cet éther conduit tout d'abord à un monoacide : la carbäthoxyldiglycylglycine :



cristallisant dans l'eau en prismes microscopiques qui fondent vers 208°-210° en brunissant. Ensuite une saponification plus complète (cinq heures de chauffage à 80°) fournit le diacide correspondant ou acide diglycylglycincarbonique :

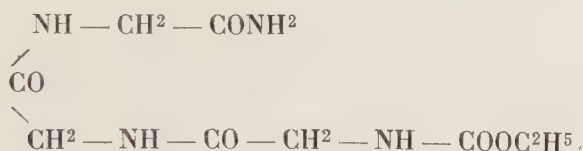


Ce dernier par cristallisation dans l'eau donne des aiguilles

microscopiques fondant avec décomposition vers 260°.

De même encore que dans le cas précédent, la rééthérification de ce dernier acide conduit à un diéther ayant même composition que l'éther primitif, mais qui, après cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool, fond à 146°-148°, c'est-à-dire une douzaine de degrés plus bas que l'éther initial. Fischer n'a pas réussi, même après plusieurs cristallisations dans l'eau, à faire remonter le point de fusion de ce corps qu'il appela par la suite « β -carbathoxyldiglycylglycinester » pour le distinguer du précédent.

En ce qui concerne l'action de l'ammoniaque, elle a été, dans ce dernier cas, moins étudiée. L'éther α conduit, en présence d'ammoniaque liquéfiée au monoamide, le « carbathoxyldiglycylglycinamid » :



qui fond vers 230° avec décomposition.

Fischer prépara également le « carbathoxyltriglycylglycinester » ainsi que l'acide correspondant ou acide triglycylglycincarbonique, mais il ne réalisa pas la rééthérification de ce dernier.

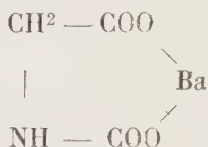
Dans les travaux qu'il entreprit par la suite, Fischer ne revint plus sur cette question pour chercher l'explication de ces curieux cas d'isomérisation.

D'autres chimistes la reprirent, sans arriver toutefois à trouver une solution.

SIEGFRIED ⁽³⁾ constata que les aminoacides en solution aqueuse donnent avec le gaz carbonique, en présence d'alcalis, des sels de carbaminoacides. L'insolubilité de ces sels dans l'eau et dans l'alcool dilué d'une part et la possibilité de revenir aux acides d'autre part, offrait ainsi une méthode de séparation des acides

(3) SIEGFRIED, Ber. D. Ch. G. (1906), t. 39, p. 397.

aminés des corps auxquels ils pouvaient se trouver mélangés. En effet, en faisant passer, jusqu'à décoloration de la phénolphtaléine, du gaz carbonique dans une solution de baryte décinormale contenant un aminoacide, du glycocolle par exemple, la solution devient trouble et au bout de vingt-quatre heures se dépose le sel de baryum :



En chauffant ce sel de baryum avec de l'eau additionnée de carbonate d'ammonium, filtrant le dépôt de carbonate de baryum et évaporant le filtrat, on recueille finalement du glycocolle pur.

Avec la glycylglycine :



on obtient de la même manière un sel de baryum, assez soluble dans l'eau, qui, dans les mêmes conditions, se décompose également avec formation de carbonate de baryum. Du filtrat, la glycylglycine précipite par addition d'alcool.

L'Auteur affirme que le sel de baryum préparé par lui à partir de la glycylglycine n'est pas le même que celui obtenu par EMIL FISCHER ⁽⁴⁾ dans la saponification du « carbäthoxylglycylglycinester » et il se demande s'il n'a pas eu affaire à un mélange des deux sels.

LEUCHS ⁽⁵⁾ prépara d'une part le sel de baryum de la carbamidoglycylglycine en suivant le procédé de Siegfried. Il constata que ce sel est facilement soluble dans l'eau et que de sa solution aqueuse se dépose rapidement du carbonate de baryum. D'autre part, le sel de baryum de l'acide glycylglycinecarbonique de Fischer est beaucoup moins soluble dans l'eau, sa solution aqueuse est stable même quand on la porte à ébullition et par refroidissement le sel de baryum se dépose avec deux molécules d'eau de cristallisation.

(4) EMIL FISCHER. *Ber. D. Ch. G.* (1902), t. 35, p. 1097.

(5) LEUCHS. *Ber. D. Ch. G.* (1906), t. 39, p. 861.

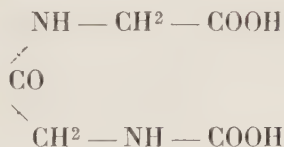
Leuchs déduit de ces faits que l'isomérisie observée par Fischer pour le « carbäthoxylglycylglycinester » se manifeste aussi avec les acides, contrairement à ce qu'avait pensé ce Savant.

LEUCHS et MANASSE (6) reprirent en 1907 l'étude de cette isomérisie. Ils remarquèrent la stabilité de l'acide résultant de la saponification de l'éther α , stabilité qui est en contradiction avec les propriétés des autres acides N-carboniques.

Ils conclurent de cette remarque que l'acide en question ne doit pas être le véritable acide glycylglycinecarbonique et admirent que lors de la saponification au moyen de la soude, il se produit également une isomérisation. D'après ces Auteurs, il ne peut s'agir que d'une tautomérisie du genre :



et comme dans l'acide :



il faut éliminer l'hypothèse d'une tautomérisation intéressant le groupe -NH- relié au carbéthoxyle, car une isomérisation du genre :



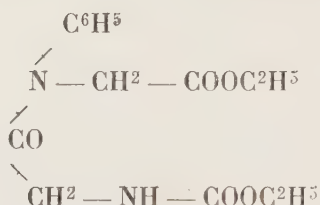
conduirait à un dérivé de l'acide isocyanique, ce qui n'a certainement pas lieu, Leuchs et Manasse admirent que seul le groupe -NH- uni au carbonyle, dans le milieu de la chaîne, est susceptible de se transposer suivant le schéma :



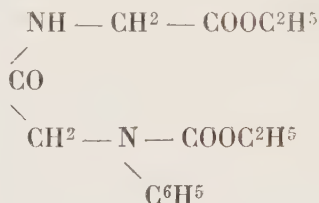
(6) LEUCHS et MANASSE. Ber. D. Ch. G. (1907), t. 40, p. 3235.

Les Auteurs cherchèrent ensuite, par l'étude des éthers carbäthoxylglycylglycinique N-substitués, à confirmer expérimentalement leur hypothèse.

A cet effet, ils préparèrent le « carbäthoxylglycyl-N-phénylglycinester » :



et le carbäthoxyl-N-phénylglycylglycinester » :

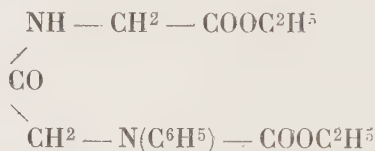


Pour le premier de ces deux éthers qui possède le groupement :



toute isomérisation est impossible, ce que confirme l'expérience. Sous l'action des alcalis, il est non seulement saponifié, mais le groupement carboxyle fixé à l'azote est détaché et on obtient finalement un peptide.

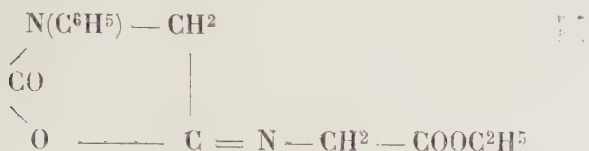
L'éther isomère :



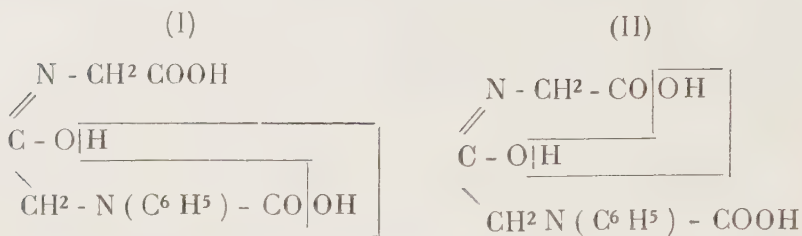
se comporte d'une toute autre manière. Dans ce cas en effet, l'existence du groupement $-\text{CO}-\text{NH}-$ permet une isomérisation et on obtient effectivement par saponification un diacide très stable

(dans le sens qu'il ne dégage pas de gaz carbonique) analogue en tous points à l'acide glycyglycinecarbonique de Fischer.

Il se distingue pourtant de cet acide par la facilité avec laquelle il se transforme en un anhydride monomoléculaire :



envisager, pour l'élimination d'une molécule d'eau, deux possibilités :



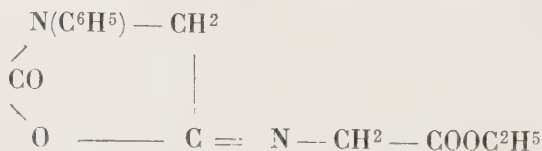
Les deux schémas conduisent à une lactone γ dont un des atomes de la chaîne est constitué par de l'azote.

Pour des raisons qui ne semblent d'ailleurs pas convaincantes, les Auteurs choisissent la première formule. Nous nous dispensons de discuter ici leurs arguments, car on verra plus loin qu'il n'est nécessaire de tenir compte ni de l'une ni de l'autre de ces deux possibilités.

Les propriétés des composés de la série β (facilité de transformation en anhydride, peu de stabilité des éthers vis-à-vis de la chaleur et vis-à-vis de l'acide chlorhydrique) se rapprochent de celles des lactones des γ -oxyacides ou des γ -oxyéthers.

Les Auteurs relatent en outre que l'ammoniaque semble aussi être un agent d'isomérisation.

Ainsi, en traitant le diéther α avec de l'ammoniaque alcoolique, il se forme d'abord un éther amide qui appartient déjà à la série β car par simple chauffage ou bien par action prolongée de l'ammoniaque à chaud, il se transforme, en perdant une molécule d'alcool, en un anhydride-amide. Cet amide est identique à celui obtenu à partir de l'éther lactonique de la série β :

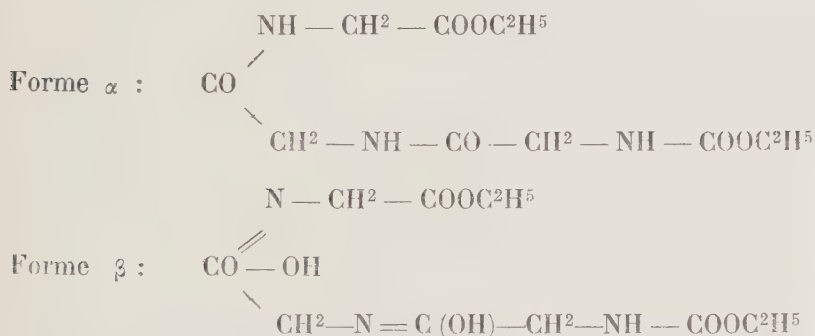


On trouve dans ce fait un argument en faveur de la formule de l'acide-lactone (1), car on sait que pour des corps du type « carbä-

thoxylglycylglycinester » le groupement $-\text{CH}^2\text{—COOC}^2\text{H}^5$ réagit le premier avec l'ammoniaque et que par conséquent le groupement $-\text{COOC}^2\text{H}^5$ fixé à l'azote reste libre pour former l'anhydride.

Pour conclure, Leuchs et Manasse affirment que l'isomérisation du « carbäthoxylglycylglycinester » et de ses dérivés a lieu par suite de l'existence dans leur molécule des deux formes lactame et lactime. Pour confirmer leurs conclusions, ils s'appuyent sur cette considération que l'isomérisation des acides méthyl-3-uriques et des méthylhydantoïnes fut expliquée d'une façon analogue par FISCHER (7) et par HARRIES (8).

Poursuivant les recherches dans le même ordre d'idée, LEUCHS et LA FORGE (9) émirent finalement l'opinion que l'isomérisation du « carbäthoxyldiglycylglycinester » est due elle aussi à l'existence de deux formes tautomères α et β :



La question de l'isomérisation du « carbäthoxylglycylglycinester » et du « carbäthoxyldiglycylglycinester » se trouvait à cet état, assez confus, quand nous avons entrepris nos travaux dans cette direction.

En examinant les résultats d'Emil Fischer, nous avons été frappé de la similitude qui existe entre les températures de fusion (146° - 148°) du *carbamidodiacétate d'éthyle* :

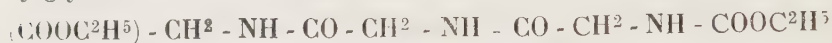
(7) E. FISCHER, Ber. D. Ch. G. (1899), t. 32, p. 435.

(8) HARRIES, Ann. Chem. (1903), t. 327, p. 355.

(9) LEUCHS et LA FORGE, Ber. D. Ch. G. (1908), t. 41, p. 2586.



d'une part, de ce que Fischer appelle le « β -carbäthoxylglycylglycinester » d'autre part et enfin du « β -carbäthoxyldiglycylglycinester »



On pouvait se demander si ces trois éthers, désignés sous des noms variés et représentés par des formules différentes, ne constituaient pas un seul et même corps.

En ce qui concerne les deux premiers, cette supposition paraissait d'autant plus plausible que le carbamidodiacétate d'éthyle et le « β -carbäthoxylglycylglycinester » possèdent exactement la même composition centésimale correspondant à $\text{C}^9\text{H}^{16}\text{O}^5\text{N}^2$.

Par contre, en dépit de la similitude du point de fusion, on devait se montrer plus circonspect au sujet du « carbäthoxyldiglycylglycinester ».

La composition centésimale de ce dernier éther correspond en effet à $\text{C}^{11}\text{H}^{19}\text{O}^6\text{N}^3$, et bien que très voisine de celle des deux corps précédents (1 % en moins sur le carbone; 2,5 % en plus sur l'azote), elle présente cependant une différence assez nette et l'on ne saurait incriminer les chiffres analytiques obtenus par E. Fischer, chiffres qui concordent précisément avec la composition $\text{C}^{11}\text{H}^{19}\text{O}^6\text{N}^3$.

Sans doute les points de fusion des acides appelés glycylglycinecarbonique et diglycylglycinecarbonique sont, eux aussi, sensiblement les mêmes (environ 208° et 206°), mais étant donné qu'il s'agit là de températures de décomposition plutôt que de températures de fusion proprement dites, on ne saurait faire état de ces données pour en tirer une conclusion ferme.

Nous avons pensé qu'on ne pouvait apporter une réponse précise à toutes ces questions qu'en se plaçant dans les conditions voulues pour faire toutes les comparaisons nécessaires. Autrement dit, il fallait reprendre toutes les expériences de Fischer de façon à avoir en mains le β -carbäthoxylglycylglycinester et le « β -carbäthoxyldiglycylglycinester » pour pouvoir comparer leurs propriétés à celles du carbamidodiacétate dont nous disposons.

C'était là un gros labeur en perspective. Nous n'avons pas cependant hésité à l'entreprendre.

On présume immédiatement que notre expérimentation devait comporter deux stades : dans le premier nous devons répéter les expériences de FISCHER en ce qui concerne l'isomérisation de l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » ; dans le second, nous devons recommencer les expériences du même Auteur, au sujet de l'isomérisation de l' « α -carbäthoxyldiglycylglycinester ».

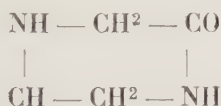
PREMIER STADE. — *Répétition des expériences de FISCHER en ce qui concerne l' « α -carbäthoxylglycylglycinester ».*



Ainsi que nous l'avons déjà dit, cet éther a été préparé par FISCHER et FOURNEAU ⁽¹⁰⁾, par condensation du chlorocarbonate d'éthyle en milieu alcalin avec le « glycylglycinester » :



résultant lui-même de l'ouverture, sous l'action de l'alcool saturé de gaz chlorhydrique, de la diacipipérazine :



provenant d'une transformation que subit spontanément le glyco-collate d'éthyle en présence de l'eau. La matière première nécessaire à l'obtention de l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » en question était donc en définitive le glyco-collate d'éthyle.

a) *Préparation du glyco-collate d'éthyle.*

Ayant besoin d'une quantité assez considérable de cet éther aminé, nous l'avons d'abord préparé suivant le procédé indiqué par HANTZSCH et METCALF ⁽¹¹⁾, avec les modifications qui lui furent apportées plus tard par HANTZSCH et SILBERRAD ⁽¹²⁾.

(10) FISCHER et FOURNEAU, Ber. D. Ch. G. (1901), t. 34, p. 2866

(11) HANTZSCH et METCALF, Ber. D. Ch. G. (1896), t. 29, p. 1681.

(12) HANTZSCH et SILBERRAD, Ber. D. Ch. G. (1900), t. 33, p. 70.

Ce procédé consiste à faire réagir l'ammoniaque aqueuse à 24 % ($d^{15} = 0,913$) sur l'acide chloracétique.

Après acidification par l'acide chlorhydrique concentré ($d = 1,19$) la masse est amenée à siccité, puis soumise à l'éthérification au moyen de l'alcool et du gaz chlorhydrique, ce qui fournit du chlorhydrate de glycocollate d'éthyle qu'on sépare alors du chlorure d'ammonium par épuisement à l'alcool absolu.

Bien que les Auteurs annoncent un rendement de 70 %, nous n'avons jamais pu atteindre ce chiffre. Nous considérons d'ailleurs que cette méthode est loin de constituer un moyen pratique de préparation du chlorhydrate de glycocollate d'éthyle, car la séparation de ce dernier de la grande quantité de chlorure d'ammonium à laquelle il se trouve mélangé à la fin de l'opération est extrêmement laborieuse. Aussi, par la suite, avons-nous préféré préparer la chlorhydrate en question *à partir du glycocolle lui-même*.

On se rappelle en effet que celui-ci peut être facilement obtenu par saponification de l'aminomalonate d'éthyle soit au moyen de l'eau surchauffée, soit au moyen de l'acide chlorhydrique dilué. Dans les deux cas, il ne reste qu'à évaporer et à éthérifier le résidu (constitué par du glycocolle ou par son chlorhydrate) pour le transformer, au moyen de l'acide chlorhydrique alcoolique, en chlorhydrate de glycocollate.

Cette éthérification est aisément réalisable de la manière suivante :

On introduit dans un grand ballon la quantité de glycocolle (ou de son chlorhydrate) qu'on veut éthérifier, on l'additionne d'environ dix fois son poids d'alcool absolu et on fait arriver dans le mélange un courant de gaz chlorhydrique bien sec, en ayant soin d'introduire suffisamment d'acide pour transformer tout le glycocolle en chlorhydrate d'éther.

On surmonte ensuite le ballon d'un réfrigérant à reflux et à l'aide d'un bain-marie on chauffe l'alcool à l'ébullition. Dès que cette dernière se produit, le dépôt solide contenu dans le ballon

commence à se dissoudre. Quand tout est dissous, on cesse de chauffer; s'il reste quelque chose d'insoluble, cela indique qu'on n'a pas introduit assez d'acide chlorhydrique.

Par refroidissement, le chlorhydrate de glycocollate d'éthyle cristallisé en fines aiguilles et tout le contenu du ballon se prend en masse.

En partant par ex. de 50 gr. de glycocolle, on recueille ainsi 77 gr. de chlorhydrate de glycocollate d'éthyle au lieu des 92 gr. exigés par la théorie.

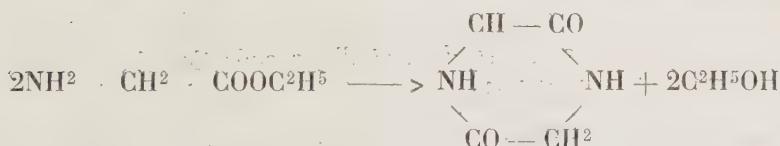
Pour avoir le produit bien pur, on le redissout dans l'alcool absolu, on filtre à chaud et on laisse cristalliser.

b) *Obtention du glycocollate d'éthyle libre.*

Nous avons transformé le chlorhydrate de glycocollate en glycocollate libre en nous conformant aux indications de FISCHER⁽¹³⁾, c'est-à-dire que nous avons décomposé le chlorhydrate en question par de la soude à 33 % en refroidissant et en agitant continuellement. Pour soustraire l'aminoéther à l'action destructive de la soude on ajoute une certaine quantité d'oxyde d'éthyle qui surnage la solution aqueuse et s'empare du glycocollate d'éthyle au fur et à mesure de la libération de ce dernier.

Malgré cette précaution le rendement est assez faible et atteint à peine 50 % de la théorie.

c) *Transformation du glycocollate d'éthyle en diacépépérazine.*



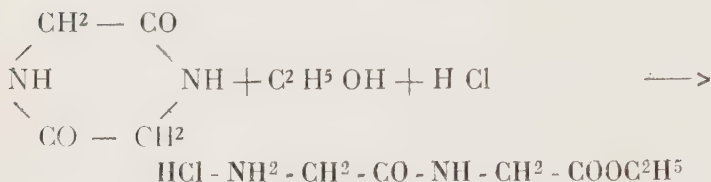
Ainsi que l'ont indiqué Fischer et Fourneau (loc. cit.), la diacépépérazine s'obtient facilement par simple dissolution du gly

(13) FISCHER, Bér. D. Ch. G. (1901), t. 29, p. 453.

cocollate d'éthyle dans les 6/10 de son poids d'eau glacée. On laisse reposer un ou deux jours, temps au bout duquel la pipérazine cristallise. Il ne reste alors qu'à l'essorer, à la laver avec de l'eau glacée et à la sécher dans le vide.

Rendement : 60 % de la théorie.

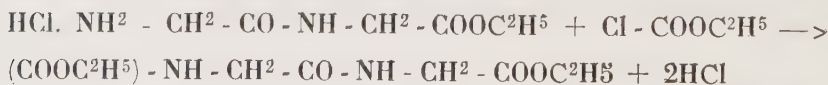
d) *Préparation du chlorhydrate de « glycyglycinester » à partir de la diacipipérazine.*



Nous avons répété cette préparation, également due à Fischer et Fourneau (loc. cit.), en opérant de la manière suivante :

Dans un grand ballon qui contient la pipérazine on ajoute environ trente fois le poids de cette dernière d'alcool absolu préalablement saturé de gaz chlorhydrique à la température de 0° et l'on porte rapidement à ébullition, ce qui provoque une dissolution partielle du produit. On filtre alors à chaud, répète le même traitement sur le résidu jusqu'à ce que tout le produit soit dissous. Par refroidissement des filtrats le chlorhydrate du « glycyglycinester » cristallise en petites paillettes brillantes. On l'essore et on obtient ainsi du premier coup un produit très pur qui fond vers 182° avec décomposition ainsi que l'indiquent Fischer et Fourneau. Si l'on a soin de ne pas trop chauffer, afin d'éviter une coupure de la molécule, le rendement d'une opération de ce genre atteint 60-70 % de la théorie.

e) *Condensation du chlorhydrate de « glycyglycinester » avec le chlorocarbonate d'éthyle.*



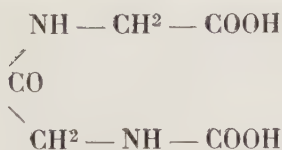
Conformément aux indications de Fischer et Fourneau (loc.

cit.), cette condensation s'effectue aisément en présence d'une solution aqueuse de carbonate de sodium. L'éther qu'on obtient ainsi et qui constitue ce que Fischer appelle l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » cristallise dans un mélange d'alcool absolu et de pétrole 60°-80°. Il se présente sous la forme de petites aiguilles fondant à 87°.

f) *Saponification par la soude de l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » de Fischer.*

Nous avons effectué cette opération en suivant exactement les indications ⁽¹⁴⁾ de l'Auteur : à savoir qu'on dissout 5 gr. d'éther dans 50 cm³ d'une solution normale de soude et qu'on chauffe le tout à reflux pendant cinq heures. On ajoute ensuite 50 cm³ d'une solution normale d'acide chlorhydrique pour neutraliser exactement la soude et on évapore à sec dans le vide, à température aussi basse que possible.

Le résidu est épuisé avec une grande quantité d'alcool absolu et la solution alcoolique est évaporée à nouveau à sec dans le vide. Le résidu est alors repris par un peu d'eau chaude qui le dissout. Par refroidissement se déposent de belles aiguilles qu'on fait cristalliser une deuxième fois dans l'eau et qui constituent un diacide que Fischer considère comme étant l'acide glycylglycincarbonique et auquel il attribue la constitution :



Disons tout de suite que ce diacide nous est apparu en tous points identique à l'acide carbamidodiacétique que nous avons précédemment. Comme ce dernier il fond avec décomposition vers 210° et un mélange de ces deux corps présente sur le bain de mercure exactement la même allure.

(14) E. FISCHER, Ber. D. Ch. G., (1902), t. 35, p. 1095.

Toutefois, nous ne pouvions nous en tenir à cette simple ressemblance et nous allons voir que l'achèvement de la série des expériences entreprises nous a fourni des résultats beaucoup plus significatifs.

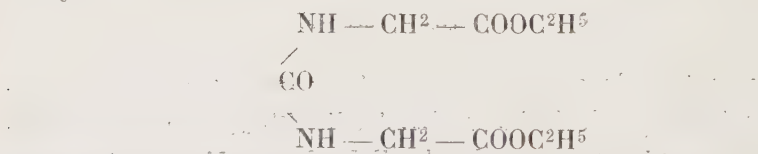
g) *Éthérification du diacide formé dans la saponification précédente; identification du soi-disant « β -carbäthoxylglycylglycinester » de Fischer avec le carbamidodiacétate d'éthyle.*

Comme l'on sait, Fischer relate que lorsqu'on rééthérifie avec précaution le diacide résultant de la saponification de l'« α -carbäthoxylglycylglycinester » fondant à 87° , on ne revient pas à ce dernier, mais à un éther isomère fondant à 146° - 148° auquel précisément pour le distinguer du corps initial, Fischer donna le nom de « β -carbäthoxylglycylglycinester ».

Nous avons répété cette expérience d'éthérification ménagée sur le diacide dont il est question dans le paragraphe précédent et, en chauffant ce diacide au bain-marie avec dix fois son poids d'alcool absolu additionné d'une goutte d'acide chlorhydrique alcoolique nous avons effectivement obtenu un diéther fondant à 147° - 148° , correspondant à ce que Fischer appelle le « β -carbäthoxylglycylglycinester ».

La transformation, mise en évidence par E. Fischer, ne saurait donc être contestée.

Mais — et c'est là le nœud de la question — ayant en mains ce soi-disant « β -carbäthoxylglycylglycinester » fondant à 147° - 148° nous pouvions dès lors le comparer au carbamidodiacétate d'éthyle :



que nous avons préparé d'une autre manière et qui lui aussi fond à 147° - 148° ainsi que nous l'avons mentionné.

Or, cette comparaison fut absolument concluante : non seulement les deux éthers en question ont le même aspect, les mêmes

propriétés physiques et chimiques, mais encore le point de fusion de leur mélange est absolument le même que celui de chacun d'eux pris isolément.

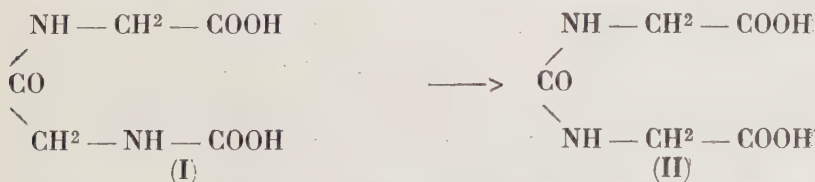
Ces constatations sont suffisantes pour établir qu'il y a identité entre le carbamidodiacétate d'éthyle et le soi-disant « β -carbäthoxylglycylglycinester » de Fischer.

Nous avons cependant tenu à apporter une autre preuve de cette identité et pour cela nous avons mis à profit une observation sur laquelle nous avons attiré l'attention précédemment (p. 107), à savoir que lorsqu'on fait bouillir le carbamidodiacétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique à 10 % ($d = 1.015$) on le transforme intégralement en acide hydantoïne-3-acétique fondant à 195° . Or, en soumettant au même traitement le soi-disant « β -carbäthoxylglycylglycinester » nous avons obtenu un monoacide fondant à 195° , absolument identique à l'acide hydantoïne-3-acétique et transformable comme ce dernier en un éther éthylique fondant à 119° - 120° , ce qui l'identifie indubitablement.

D'ailleurs l'éthérification énergique (ébullition avec de l'acide chlorhydrique alcoolique) du résidu salin provenant de la saponification par la soude de l'« α -carbäthoxylglycylglycinester » nous a fourni directement cet éther hydantoïne-3-acétique fondant à 119° - 120° .

De cet ensemble d'expériences il résulte nettement que le diacide qui résulte de la saponification, dans les conditions expérimentales ci-dessus, de l'« α -carbäthoxylglycylglycinester » et que Fischer considérait comme étant l'acide glycylglycincarbonique, *n'est pas autre chose que l'acide carbamidodiacétique*.

La saponification en question est donc accompagnée d'une transposition qui se produit conformément au schéma :



En un mot, l'acide glycylglycincarbonique *n'existe pas*, conclu-

sion qui est d'accord avec les expériences de Siegfried, et toutes les fois que les chimistes ont cru avoir entre les mains un soi-disant acide glycylglycinecarbonique *stable*, c'était à de l'acide carbamidodiacétique qu'ils avaient affaire.

Il ne reste dès lors pas grand chose à retenir de l'explication proposée par Leuchs et Manasse, explication basée, comme on le sait, sur l'hypothèse des deux formes lactamique et lactinique :



Il est possible qu'une tautomérisation préalable favorise la transformation constatée, mais la tautomérisation en elle-même ne représente pas le résultat final et en réalité on se trouve en présence d'une modification beaucoup plus profonde dans la molécule.

Il convient d'ailleurs d'ajouter que *la lile isomérisation a lieu au moment de la saponification alcaline* et non pas plus tard.

En effet, prenons de l'« α -carbäthoxylglycylglycinester » fondant à 87° et au lieu de le saponifier par la soude, saponifions-le en le faisant bouillir pendant trois heures avec vingt fois son poids d'acide chlorhydrique à 10 % (d = 1.015 environ), puis évaporons à sec. Nous obtiendrons un résidu, qui après recristallisation dans l'alcool, ne présente pas un point de fusion défini. Il est hygroscopique, s'altère à l'air et se dissout dans l'eau en toutes proportions. Sa solution aqueuse donne un abondant précipité de chlorure d'argent avec une solution de nitrate d'argent et, si on examine les autres propriétés de ce résidu, on se rend compte qu'il est constitué par divers chlorhydrates de glycocolle (car nous avons vu, page 62, qu'il en existe plusieurs).

Donc l'action de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à l'ébullition fragmente l'édifice moléculaire du type (I), alors qu'elle produit simplement une cyclisation de l'édifice moléculaire du type (II) en le transformant en acide hydantoïne-3-acétique.

Mais, objectera-t-on, si l'acide chlorhydrique en solution

aqueuse diluée à l'ébullition rompt la molécule, l'acide chlorhydrique en solution dans l'alcool absolu, c'est-à-dire *en milieu anhydre*, pourrait fort bien, au lieu de provoquer sa rupture, provoquer son isomérisation.

L'expérience ci-dessous anéantit cette objection :

Chauignons pendant trois heures au bain-marie 0 gr. 5 d' « α -carbäthoxylglycylglycinester » avec dix fois son poids d'alcool éthylique saturé de gaz chlorhydrique à la température de 0°.

Evaporons à sec dans le vide, reprenons par l'alcool absolu, évaporons à nouveau et faisons cristalliser le résidu dans l'alcool absolu. Par refroidissement nous obtiendrons de fines aiguilles très solubles dans l'eau. Elles n'ont rien de commun ni avec l'éther initial ni avec le carbamidodiacétate d'éthyle; elles fournissent un abondant précipité de chlorure d'argent au contact du nitrate d'argent, fondent à 144° et sont constituées par du chlorhydrate de glycocollate d'éthyle.

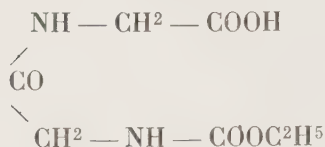
Par conséquent l'acide chlorhydrique, même en milieu alcoolique anhydre, n'isomérisé pas l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » mais il exerce également sur lui une action destructive, alors que dans les mêmes conditions il transforme intégralement le carbamidodiacétate en éther hydantoïne-3-acétique. (Voir page 108.)

Dès lors, pour que, par éthérification subséquente au moyen de l'acide chlorhydrique alcoolique, le diacide résultant de la saponification alcaline de l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » conduise à l'éther carbamidodiacétique, il faut évidemment que l'édifice moléculaire du type (I) ait déjà fait place à l'édifice moléculaire du type (II).

Il faut remarquer, en outre, que dans l' « α -carbäthoxylglycylglycinester » fondant à 87°, les deux groupements - COOC²H⁵, ainsi que l'a signalé Fischer lui-même, ne sont pas équivalents.

Celui qui est fixé à l'atome de carbone est saponifié le premier,

conduisant ainsi au monoéther auquel Fischer attribue la formule :



corps qui appartient encore à la série glycyglycincarbonique.

Ce n'est que la saponification du deuxième groupement $-\text{COOC}^2\text{H}^5$, celui fixé à l'azote, qui entraîne la transposition dont il est question ci-dessus.

Revenant maintenant à l'ouverture de la chaîne hétérocyclique de l'acide hydantoïne-3-acétique (voir page 106) nous pouvons déduire de nos expériences que si le produit final résultant de cette ouverture est toujours l'acide carbamidodiacétique correspondant à une rupture du cycle entre les atomes 3 et 4, il n'est pas impossible que l'ouverture puisse se produire aussi entre les atomes 2 et 3.

Mais alors, l'acide glycyglycincarbonique qui prendrait naissance ne peut être isolé, car dès qu'il est mis en liberté il se transpose en acide carbamidodiacétique, de sorte que tout se passe comme si le cycle avait été rompu entre les atomes 3 et 4.

A notre avis, il faudrait considérer l'isomérisation de la molécule de l'acide glycyglycincarbonique comme un cas isolé d'un phénomène tout à fait général, à savoir que les molécules organiques, surtout celles qui relèvent de la chimie biologique, ont toujours tendance à prendre la forme la plus symétrique possible.

Nos recherches étaient complètement achevées sur ce point lorsque nous avons eu connaissance d'une récente publication de WESSELY et KOMM ⁽¹⁵⁾ sur cette même question de l'isomérisation de l'« α -carbäthoxylglycyglycinester » sous l'action des alcalis.

Voici en résumé quels sont les points acquis par ces Auteurs :

1° Ils ont ouvert l'acide hydantoïne-3-acétique par action des alcalis, ainsi que l'avaient déjà fait Gränacher et Landolt, mais en plus de ces derniers ils ont eu l'idée que l'acide d'ouverture

(15) WESSELY et KOMM, Zeit. Physiol. Chem. (1928), t. 174, p. 306.

devait être le même que celui qu'on obtient dans la saponification du « β -carbäthoxyglycylglycinester » de Fischer, ainsi que dans la saponification du carbamidodiacétate d'éthyle;

2° Ils ont éthérifié par l'acide chlorhydrique alcoolique, en chauffant peu de temps, l'acide provenant de l'ouverture de l'acide hydantoïne-3-acétique et constaté que le diéther obtenu fond à 147°-148° ainsi que le β -éther de Fischer;

3° Ayant d'autre part préparé le carbamidodiacétate d'éthyle (P. F. = 147°-148°) par action du phosgène sur le glycocollate d'éthyle, ils ont saponifié cet éther par la soude et ont rééthérifié (soit par l'acide chlorhydrique, soit par le diazoéthane) l'acide ainsi libéré, ce qui les a ramenés à l'éther primitif dont le point de fusion 147°-148° est identique à celui du β -éther de Fischer;

4° Ils signalent que le point de fusion du carbamidodiacétate d'éthyle préparé à partir du phosgène et du glycocollate d'éthyle, varie irrégulièrement et s'abaisse jusqu'à 136° quand on fait recristalliser ce corps dans divers solvants alors que cela ne se produit pas avec le β -éther de Fischer. D'autre part, ils mentionnent qu'il suffit de soumettre pendant quelques instants le carbamidodiacétate dont le point de fusion varie à l'action de l'acide chlorhydrique pour que ces variations cessent;

5° Ayant fait agir l'ammoniaque, selon le procédé de Gränacher et Landolt, sur le carbamidodiacétate, ils ont obtenu un diamide en $C^5H^{10}O^3N^4$ fondant *avec décomposition* vers 227°-228° et ressemblant en tous points au produit obtenu par Fischer à partir du β -éther, bien que ce dernier Auteur indique un point de décomposition plus élevé (au-dessus de 240°).

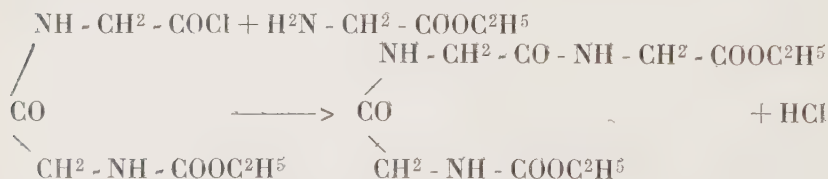
En un mot, Wessely et Komm avaient reconnu, peu de temps avant nous, que le soi-disant « β -carbäthoxyglycylglycinester » de Fischer était identique au carbamidodiacétate d'éthyle. Nos expériences constituent donc une confirmation des leurs. Toutefois, nous ferons remarquer que si ces Auteurs se sont effectivement rendu compte qu'il doit y avoir identité entre les acides glycylglycincarbonique et carbamidodiacétique, ils n'ont pas osé prendre position d'une façon absolue.

D'autre part, l'existence du monoamide hydantoïne-β-acétique fondant à 225°-226° leur a échappé ainsi qu'elle avait échappé à Gränacher et Landolt. Aussi comme ces derniers Auteurs — et pour les mêmes raisons — ils ont commis une erreur en attribuant le point de fusion de 227°-228° au diamide $C^5H^{10}O^3N^4$ résultant de l'action de l'ammoniaque sur l'éther carbamidodiacétique alors que, conformément aux observations de Fischer et aux nôtres, ce diamide ne fond qu'au dessus de 240° en se décomposant. Ainsi que nous l'avons fait remarquer précédemment, le point de fusion de 225°-226° appartient au monoamide $C^5H^7O^3N^3$ de l'acide hydantoïne-β-acétique.

En ce qui concerne l'observation faite par Wessely et Komm. à savoir qu'en faisant agir le phosgène sur l'aminocétate d'éthyle il sont obtenu un carbamidodiacétate dont le point de fusion varie irrégulièrement et peut s'abaisser jusqu'à 136°, alors que cette variation ne se produit pas avec le soi-disant « β-carbäthoxyglycylglyciner » de Fischer, nous ne pouvions apporter aucun fait susceptible d'infirmer ou de confirmer cette observation, mais peut-être pourrait-on rapprocher ce phénomène de celui dont nous allons nous occuper maintenant.

DEUXIÈME ÉTAPE. — *Reprise des expériences d'Emil Fischer en ce qui concerne l' α-carbäthoxyldiglycylglyciner ».*

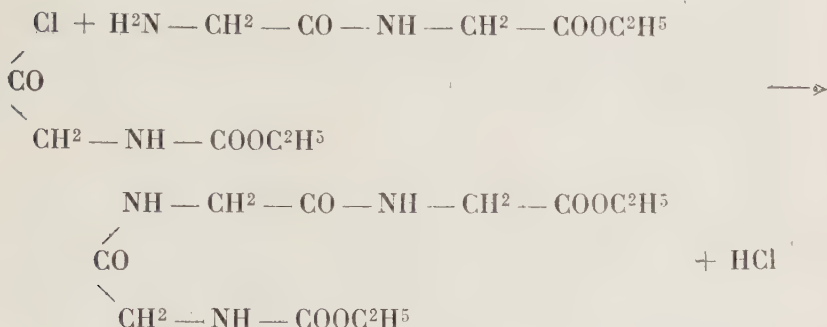
Nous rappelons que FISCHER ⁽¹⁶⁾ a préparé l'éther en question soit par action de chlorure de la carbéthoxyglycylglycine sur l'aminocétate d'éthyle en milieu chloroformique :



(16) E. FISCHER, *Ber. D. Ch. G.* (1903), t. 36), p. 2094, et

E. FISCHER et E. OTTO, *Ber. D. Ch. G.* (1903), t. 36, p. 2106.

soit par action du chlorure de la carbéthoxylglycine sur l'éther de la glycylglycine, également en milieu chloroformique :



Par saponification alcaline de l'« α -carbäthoxyldiglycylglycinester » ainsi préparé et fondant à 160°-161°, il obtint un diacide fondant à 206°, lequel éthérifié à nouveau ne lui restitua pas l'éther α initial mais bien un isomère fondant à 146°-148° et que, pour le distinguer du corps primitif, Fischer appela « β -carbäthoxyldiglycylglycinester ».

Dans l'esprit de ce Savant, l'isomérisation en question devait être du même genre que l'isomérisation de l'« α -carbäthoxyldiglycylglycinester » fondant à 87° en soi-disant « β -carbäthoxyldiglycylglycinester » fondant à 146°-148°.

Or, nous venons de montrer que ce dernier éther n'était pas autre chose que le carbamidodiacétate d'éthyle. Nous pouvions nous demander — étant donné la similitude des points de fusion des éthers considérés et des acides qui leur correspondent — si le « β -carbäthoxyldiglycylglycinester » n'était pas lui aussi du carbamidodiacétate d'éthyle. Il y avait donc lieu, là encore, de répéter les diverses expériences de Fischer, et c'est ce que nous avons fait en suivant littéralement ses prescriptions.

Nous avons d'abord préparé l'« α -carbäthoxyldiglycylglycinester » en utilisant successivement les deux procédés indiqués par cet Auteur, malheureusement aucun d'eux ne fournit l'éther désiré en quantité appréciable. C'est là une difficulté presque insurmontable dans l'étude des corps de cette série car, faute de

matière première, les résultats ne peuvent être acquis d'une façon suffisamment précise.

Néanmoins, après de laborieux efforts, nous avons recueilli de l'« α -carbäthoxyldiglycylglycinester » en quantité suffisante pour pouvoir le soumettre à la saponification, toujours suivant les indications de Fischer (17).

A cet effet 1 gr. 5 d'« α -carbäthoxyldiglycylglycinester » sont dissous dans 12 cm³ d'une solution de soude normale et chauffés pendant cinq heures au bain-marie. On ajoute alors 12 cm³ d'une solution normale d'acide chlorhydrique et évapore à sec dans le vide. On reprend ensuite le résidu par de l'eau chaude en quantité tout juste suffisante pour le dissoudre.

L'acide cristallise par refroidissement sous la forme d'une poudre sablonneuse qui, après recristallisation dans l'eau, fond vers 206° avec décomposition.

Mais, ainsi qu'en témoigne l'analyse centésimale et le dosage acidimétrique que nous avons effectués, *c'est bien à l'acide diglycylglycincarbonique C⁷H¹¹O⁶N³ que nous avons affaire et non pas à l'acide carbamidodiacétique C⁵H⁸O⁵N².*

MICROANALYSE (18) :

Trouvé	Calculé pour C ⁷ H ¹¹ O ⁶ N ³	Calculé pour C ⁵ H ⁸ O ⁵ N ²
C : 36.47	36.1 %	34.1 %
H : 5.13	4.7 »	4.5 »

D'autre part 0 gr. 1192 de cet acide ont été neutralisés par 9 cm³, 8 d'une solution de soude contenant 0,0042 gr. NaOH par cm³, alors qu'il en faudrait théoriquement 9 cm³, 6 pour une molécule en C⁷H¹¹O⁶N³ et 12 cm³, 8 pour une molécule en C⁵H⁸O⁵N².

L'existence de l'acide diglycylglycincarbonique ne semble donc soulever aucun doute et l'on remarquera que cet acide constitue

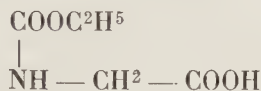
(17) E. FISCHER, Ber. D. Ch. G. (1903), t. 36, p. 2094.

(18) Nous sommes heureux de remercier ici M. FOSSE, professeur au Muséum d'Histoire Naturelle, ainsi que son élève M. BRUNEL, à l'obligeance desquels nous devons la microanalyse ci-dessus dont les chiffres concordent avec ceux trouvés par E. FISCHER.

en somme le premier terme connu de cette série de corps. Nous venons de voir en effet que l'acide glycyglycincarbonique n'existe pas. Il en est d'autre part de même, ainsi que l'on signalé E. Fischer et E. Otto (loc. cit.), du terme inférieur ou acide glycincarbonique :



qui, lorsqu'on veut l'obtenir par saponification de la carb_othoxylglycine :



se décompose avec dégagement de gaz carbonique.

L'existence de l'acide diglycyglycincarbonique étant indubitable, il était intéressant d'examiner quel serait le composé qu'engendrerait l'éthérification de ce diacide.

Nous avons réalisé cette éthérification en faisant bouillir 0 gr. 3 du corps en question avec dix fois son poids d'alcool absolu additionné d'une goutte d'acide chlorhydrique alcoolique. Quand la dissolution fut totale, nous avons évaporé à sec dans le vide et fait cristalliser le résidu dans l'eau. Par refroidissement de la solution se déposa une poudre microcristalline qui, conformément aux indications de Fischer, fond vers 150°, c'est-à-dire une dizaine de degrés plus bas que l'éther primitif dont elle possède cependant la composition.

La petite quantité de matière dont nous disposions nous a empêché de poursuivre nos recherches dans le but de déterminer quelle était la cause de l'abaissement du point de fusion de cet éther. Est-ce parce qu'on ne peut arriver à obtenir ce corps à un état de pureté suffisante pour atteindre le point de fusion de 160°, ou bien y aurait-il dans la molécule une tautomérie du genre :



nous ne saurions le dire.

Ce point reste encore à élucider et c'est à lui auquel nous faisons allusion quand nous disions (page 160) qu'on pourrait peut-être le rapprocher de l'observation faite par Wessely et Komm à propos de l'abaissement du point de fusion du carbamidodiacétate d'éthyle préparé par ces Auteurs à partir du phosgène et du glycocollate d'éthyle.

Quoiqu'il en soit, il résulte de nos recherches que l'isomérisation signalée par Fischer en ce qui concerne le « carbäthoxylglycylglycinester » d'une part et le « carbäthoxyldiglycylglycinester » d'autre part est due, dans le premier cas, à une transposition de l'acide glycylglycinecarbonique en acide carbamidodiacétique, tandis que dans le second cas les choses ne se passent pas de la même manière. L'acide diglycylglycinecarbonique existe et si sa rééthérification fournit un éther fondant dix degrés plus bas que l'éther dont on l'avait extrait, cette cause reste encore inconnue. Bref, contrairement à ce qu'avait pensé E. Fischer, il n'existe aucune relation entre ces deux phénomènes d'apparence analogue.

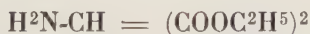
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

I. — Nous avons indiqué une technique nouvelle très simple pour la préparation de l'*isonitrosomalonate d'éthyle* :



Cette technique consiste à faire réagir directement l'acide nitreux naissant sur le malonate d'éthyle en milieu acétique. Elle est plus rapide et plus économique que le procédé classique utilisant l'action du nitrite de méthyle sur l'éther malonique sodé.

II. — En possession de quantités notables d'éther isonitrosomalonique, nous avons porté nos efforts sur la réduction de cet éther en vue de le transformer en *aminomalonate d'éthyle*:



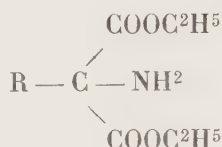
et nous avons reconnu que seul l'emploi de l'amalgame d'aluminium, en présence d'eau, donnait des résultats satisfaisants.

Ce réactif avait été déjà utilisé par Piloty et Neresheimer, mais ces Auteurs n'en avaient pas tiré avantageusement parti.

Nous nous sommes attachés à préciser les conditions expérimentales dans lesquelles il convenait de l'employer, ce qui nous a permis de mettre au point une méthode de préparation de l'aminomalonate d'éthyle, corps qui n'avait pas encore été isolé à l'état pur et dont nous avons entrepris l'étude.

III. — Nous avons constaté que l'aminomalonate d'éthyle peut fournir soit par action de l'éthylate de sodium en milieu alcoolique, soit au contact du sodium en fils au sein d'un éther-oxyde anhydre, un dérivé sodé qui réagit normalement sur les iodures

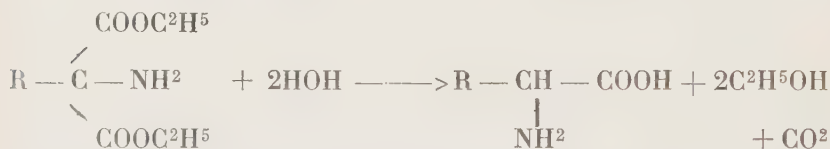
et bromures alcooliques pour donner naissance aux *éthers* α -aminoalcoylmaloniques :



dont aucun n'était connu.

Nous avons préparé de cette manière quelques-uns des représentants de cette série et nous les avons caractérisés par leurs dérivés cristallisés tels qu'urée, phénylurée, diamide, etc...

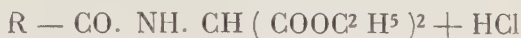
IV. — L'aminomalonate d'éthyle et ses dérivés alcoylés sont facilement saponifiables par l'eau surchauffée à 150° ou bien par ébullition avec de l'acide chlorhydrique dilué et l'on arrive ainsi très avantageusement, par perte de gaz carbonique, aux *acides* α -aminés correspondants :



Cette méthode de préparation des α -aminoacides n'est pas entièrement nouvelle en ce sens que Putochin l'avait déjà, en principe, mise à profit pour réaliser la synthèse de la proline, mais c'était un cas unique et isolé de son utilisation. Nous l'avons systématiquement étendue à la préparation de plusieurs acides α -aminés, entre autres à celles du *glycocolle*, de la *leucine*, de la *phenylalanine* et en particulier à celle de l'*acide* α -aminoallylacétique difficilement accessibles par les méthodes ordinaires, qui se trouvent ainsi très heureusement complétées.

V. — L'action des chlorures d'acides sur l'aminomalonate sodé fournit exclusivement des *dérivés acylés à l'azote* dont aucun

n'avait encore été décrit — sauf le dérivé formylé obtenu différemment —. Ces mêmes dérivés N-acylés peuvent également être obtenus par action des chlorures d'acides sur l'aminomalonate en présence ou non de pyridine :

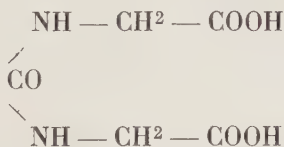


Nous en avons préparé un certain nombre et avons constaté qu'ils peuvent donner des diamides, mais qu'ils ne sont plus aptes à fournir un dérivé sodé. Tout se passe donc comme si la fixation d'un radical acide sur le groupement aminé faisait disparaître la « mobilité » de l'hydrogène malonique.

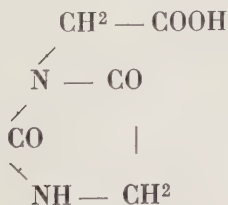
VI. — L'action du phosgène sur l'aminomalonate d'éthyle nous a conduit à l'éther *carbamido-N-N'-dimalonique* :



lequel, par saponification alcaline, fournit l'*acide carbamidodiacétique* :



tandis que, par saponification acide, il fournit, par fermeture de la chaîne, l'*acide hydantoïne-3-acétique* :



C'est actuellement le meilleur mode d'obtention de ce dernier composé.

VII. — Nous avons complété l'étude de cet acide dont jusqu'à présent le seul dérivé connu était son éther éthylique. Nous avons reconnu tout d'abord, contrairement à l'assertion de Gränacher et Landolt, que sous l'action d'un alcali *quelconque* en solution aqueuse, son enchaînement hétérocyclique est *toujours rompu au même endroit* (en l'espèce entre les atomes 3 et 4).

Quand on emploie la soude et la baryte, cette ouverture conduit à l'acide carbamidodiacétique; quand on emploie l'ammoniaque en solution aqueuse, elle conduit au *diamide* de ce dernier acide.

VIII. — L'action du chlorure de thionyle sur l'acide *hydantoïne-3-acétique* nous a permis de préparer facilement le *chlorure d'hydtoïne-3-acétyle* ($C^3H^3O^2N^2$) - CH^2 - $COCl$ jusqu'alors inconnu.

Libre ou en solution dans le tétrachloroéthane, ce chlorure réagit énergiquement sur les corps basiques tels que l'ammoniac et les composés aminés en donnant les *dérivés amidés* normaux correspondants.

Ces dérivés amidés cristallisent aisément et possèdent un point de fusion assez élevé, généralement très net. Aussi, le chlorure d'hydantoïne-3-acétyle pourrait, le cas échéant, constituer un réactif avantageux pour la caractérisation de certains composés aminés et des pyrazolines en particulier.

IX. — En faisant agir le gaz ammoniac, en milieu anhydre, sur ledit chlorure, nous avons aisément préparé le *monoamide* correspondant ($C^3H^3O^2N^2$) - CH^2 - $CO. NH^2$, lequel fond nettement à 225°-226° et qu'aucun Auteur n'avait isolé jusqu'à présent.

Nous avons observé d'autre part que le même monoamide prend naissance, en petite quantité, dans l'action de l'ammoniaque en solution aqueuse sur l'hydantoïne-3-acétate d'éthyle. Il est alors mélangé au carbamidodiacétamide $C^5H^{10}O^3N^4$, lequel fond au-dessus de 240° en se décomposant et qui représente le produit principal de la réaction. Par cristallisation fractionnée nous avons pu séparer ces deux amides l'un de l'autre, séparation que n'avaient pas effectuée Gränacher et Landolt, ce qui leur a fait

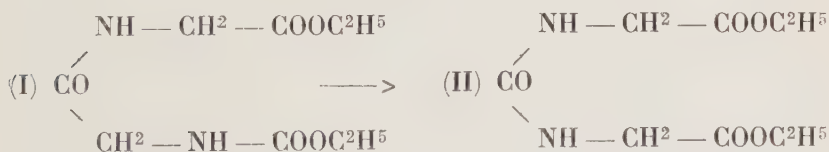
attribuer faussement le point de fusion de 226°-228° au diamide en question, alors que ce point de fusion est celui du monoamide.

X. — En mettant à profit la facilité avec laquelle s'éthérifie l'acide hydantoïne-3-acétique nous avons préparé quelques *éthers d'alcools supérieurs*, primaires ou secondaires. Aucun de ces éthers n'était connu. Ils présentent en général une grande tendance à la cristallisation et fondent à température suffisamment élevée pour pouvoir constituer des dérivés caractéristiques des alcools, primaires ou secondaires tout au moins.

Les mêmes éthers pouvant être obtenus à partir des alcools et du chlorure d'hydantoïne-3-acétyle, ce dernier apparaît en définitive comme un véritable « réactif de laboratoire », utilisable aussi bien pour la caractérisation des alcools que pour la caractérisation des composés aminés.

XI. — Nous avons vainement tenté d'alcoyler, sur le noyau, les éthers de l'acide hydantoïne-3-acétique. Toutes nos tentatives dans ce sens n'ont abouti qu'à une dislocation de la molécule.

XII. Nous avons établi d'une façon certaine que le composé désigné par E. Fischer sous le nom de « β -carbäthoxylglycylglycinester » et qui prend naissance quand on rééthérifie le produit résultant de la saponification de « α -carbäthoxylglycylglycinester » (I) n'est pas autre chose que le carbamidodiacétate d'éthyle (II) formé par transposition :



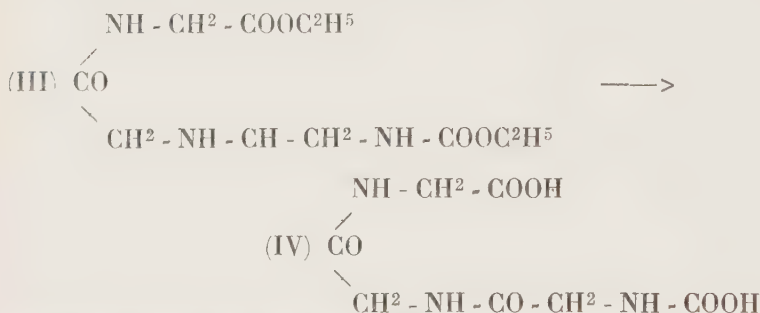
Cette identification était complètement achevée quand nous avons eu connaissance d'une récente publication dans laquelle Wessely et Komm formulaient, quoique moins affirmativement, la même conclusion.

Nos expériences confirment donc celles de ces derniers Auteurs, sauf en ce qui concerne la valeur du point de fusion du carbamidodiacétamide à propos duquel — et pour les mêmes raisons — Wessely et Komm ont répété l'erreur qu'avaient déjà commise Gränacher et Landolt.

Dans le même ordre d'idées nous avons établi qu'il est impossible d'isoler le diacide correspondant au type (I) (acide glycyglycincarbonique), car dès qu'il est mis en liberté par saponification de son diéther il se transpose en acide carbamidodiacétique (Type II).

Par contre, il n'en est plus de même en ce qui concerne l'acide diglycyglycincarbonique (IV).

Ainsi que l'avait constaté E. FISCHER, ce diacide peut effectivement être isolé après saponification au moyen de la soude de l'« α -carbäthoxyldiglycyglycinester » (III) :



Mais, pas plus que cet Auteur, nous n'avons pu déterminer, d'une façon précise, pourquoi quand on rééthérifie le diacide IV au moyen de l'alcool chlorhydrique, on ne revient pas au diéther α dont on l'avait extrait, mais bien à un isomère dit β fondant 12° plus bas que ce dernier.

Quoiqu'il en soit, nos expériences montrent que, contrairement à ce que pensait E. Fischer, il n'existe aucune relation entre la transformation de l'« α -carbäthoxyldiglycyglycinester » (I) en carbamidodiacétate d'éthyle (II) et la transformation de l'« α -carbäthoxyldiglycyglycinester » (III) en un isomère β dont l'existence reste d'ailleurs problématique.

CORPS NOUVEAUX PRÉPARÉS

Aminomalonate d'éthyle	Eb = 116°-118° ss 12 m/m
Oxalate de l'aminomalonate d'éthyle	P. F. = 138°
α -Aminoisobutylmalonate d'éthyle	Eb = 136° ss 14 m/m
Urée de l'éther α -aminoisobutylmalonique ..	P. F. = 194°
Phénylurée — — — — —	.. P. F. = 128°
Diamide — — — — —	.. P. F. = 153°
α -Aminoallylmalonate d'éthyle	Eb = 132°-133° ss 15 m/m
Urée de l'éther α -aminoallylmalonique..	P. F. = 173°-174°
Phénylurée — — — — —	.. P. F. = 113°
Urée de l'éther α -aminobenzylmalonique.	P. F. = 234°
Diamide — — — — —	.. P. F. = 156°
Chlorhydrate de glycocolle	P. F. = 185°
Acétyl-aminomalonate d'éthyle	P. F. = 95°
Isobutyryl- — — — — —	P. F. = 74°
Isovaléryl- — — — — —	P. F. = 49 Eb = 185 ss 19 m/m
Pelargonyl- — — — — —	P. F. = 66°
Benzoyl- — — — — —	P. F. = 61°
Isovalérylaminodiamide	P. F. = v. 250°
Pelargonyl-aminodiamide	P. F. = 229°-230°
Carbamidodimalonate d'éthyle	P. F. = 167°
Hydantoïne-3-acétate de n-propyle	P. F. = 116°
— — — isobutyle	P. F. = 124°
— — — isoamyle	P. F. = 104°
— — — octyle-sec	P. F. = 84°
— — — cyclohexyle	P. F. = 184°
Action du chlorure d'hydantoïne-3-acétyle sur:	
la benzylamine	P. F. = 209°-210°
la pipéridine	P. F. = 168°
la méthyl-3-isopropyl-5-pyrazoline	P. F. = 185°
l'aminoacétate d'éthyle	P. F. = 168°
l'aminomalonate d'éthyle	P. F. = 172°-173°
Amide hydantoïne-3-acétique	P. F. = 225°-226°
Anilide — — — — —	P. F. = 215°

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER.	
<i>Préparation de l'isonitrosomalonnate d'éthyle</i>	9
Réduction de cet éther ; préparation de l'aminomalonnate d'éthyle	17
Dérivés immédiats de l'aminomalonnate d'éthyle	36
CHAPITRE II.	
<i>Etude de l'éther aminomalonnique</i>	43
Action des iodures et bromures alcooliques sur le dérivé sodé de cet éther	48
Préparation des éthers α -aminoalcoylmalonniques	48
Saponification de ces derniers éthers. Préparation des acides α -aminés	60
Action des chlorures d'acides sur l'éther aminomalonnique	66
CHAPITRE III.	
<i>Etudes de l'acide hydantoïne-3-acétique et de quelques-uns de ses dérivés</i>	91
Ouverture de l'acide hydantoïne-3-acétique	105
Ethers de l'acide hydantoïne-3-acétique	110
Transformation de l'acide hydantoïne-3-acétique en chlorure d'acide	116
Dérivés amidés de l'acide hydantoïne-3-acétique	127
Tentative d'alcoylation de l'éther hydantoïne-3-acétique	134
CHAPITRE IV.	
<i>Sur les acides glycyglycincarboniques</i>	138
Préparation de l'« α -carbäthoxylglycyglycinester »	149
Saponification de l'« α -carbäthoxylglycyglycinester »	153
Préparation et saponification de l'« α -carbäthoxyldiglycyglycinester »	160
RESUME ET CONCLUSIONS	165

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

LE MAGNÉTISME DES CORPS EN SOLUTION

Lu et accepté :

Les Membres du Jury :

V. GRIGNARD

R. LOCQUIN

J. THOVERT

Vu et approuvé :

P, le Doyen de la Faculté

des Sciences de Lyon,

L'Assesseur,

R. KOEHLER

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 Mai 1929

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND

